Aus der Chirurgischen Universitätsklinik zu Würzburg.
Direktor: Professor Dr. M. Kappis.

Über das Verhalten autoplastisch transplantierter Spongiosa im Tierversuch

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von

Athanasios Kalambokas
aus Dokimion bei Agrinion, Griechenland.

1938

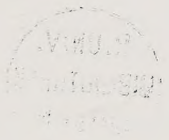
Druckerei und Verlag wissenschaftl. Werke Konrad Triltsch, Würzburg

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg.

Referent: Professor Dr. Max Kappis.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Τῇ
ἱερᾷ μνήμῃ τῆς μητρός μου



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549822_0264

Schon vor der Mitte des vorigen Jahrhunderts entstand, aus bescheidenen Anfängen sich entwickelnd, aus dem Bestreben, Gewebsdefekte oder den Ausfall ganzer Organe (innersekretorische Drüsen) *) durch Transplantation zu beseitigen, ein neuer Zweig der Wiederherstellungschirurgie, der mit den Fortschritten der Chirurgie zu immer größerer Bedeutung gelangte. Die Transplantation lebenden Gewebes (Heteroplastik, Homoplastik, Autoplastik) fand nach günstigen Ergebnissen im Tierversuch später auch praktische Anwendung auf den Menschen. Die zahlreichen Forschungen auf diesem Gebiet mittels Tierversuch und klinischer Beobachtungen, die besonders während der letzten 30 Jahre hier ungeahnte Fortschritte brachten, zeigten, welche Eigenschaften den beiden Hauptfaktoren bei der Transplantation zukommen, dem Transplantat und dem das Transplantat aufnehmende Lager, wie ihr gegenseitiges Verhalten durch biologische Gesetze bestimmt wird und unter welchen Vorgängen sich die Einheilung des Transplantates vollzieht.

Beim Studium des gesamten Problems der Transplantationen entstanden vor allem am Anfang grundlegende Gegensätze in den Meinungen der einzelnen Autoren. Das findet darin eine Erklärung, daß die Forscher im Tierversuch auf den verschiedensten Wegen zu einer Lösung der einzelnen Fragen zu gelangen suchten und auch in der Deutung ihrer Ergebnisse nicht übereinstimmten. Dadurch, daß diese im Tierversuch gewonnenen Ergebnisse ohne weiteres auf den Menschen übertragen wurden, ergaben sich Irrtümer, die allmählich durch die klinischen Erfahrungen und die Autopsie beseitigt wurden, ohne daß es bis jetzt gelungen wäre, zu einer Übereinstimmung auf diesem Gebiet zu gelangen. Die bisherigen Ergebnisse führten zu der Überzeugung, daß die günstigsten Einheilungsbedingungen die Autoplastik biete und erst in zweiter Linie die Homoplastik, während der Heteroplastik keinerlei praktische Bedeutung zukomme. Da es aber nicht möglich ist in allen Fällen autoplastische Transplantate zu verwenden, war das Bestreben der Autoren immer darauf gerichtet, die Homoplastik so zu vervollkommnen, daß sie die gleichen guten Erfolge wie

*) Den großen Hoffnungen, die man am Anfang gerade auf dieses Gebiet der Transplantation setzte, haben die klinischen Erfolge nicht entsprochen.

die Autoplastik bieten könne. Ebenso wurde die Widerstandsfähigkeit der einzelnen Gewebe und ihre Brauchbarkeit für die Transplantation untersucht und man kam dabei zu dem Schluß, daß mit der höheren Ausdifferenzierung der Gewebe ihre Unfähigkeit zur Regeneration Hand in Hand gehe und damit auch ihre Eignung zum Ersatz von Defekten immer geringer werde.

Ausgiebigste Verwendung zur freien Transplantation fand das Knochengewebe, womit auch glänzende Erfolge erzielt wurden. Eine besonders gute Gelegenheit die Erfahrungen auf diesem Gebiet zu erweitern, wurde der Weltkrieg durch die große Zahl der Verletzungen.

Die vorliegende, rein experimentelle Arbeit beschäftigt sich, wie aus dem Titel hervorgeht, mit dem Verhalten autoplastisch lebend transplantierter Spongiosa, die neuerdings von Matti als sehr günstiges Transplantationsmaterial vorgeschlagen wurde. Bevor ich aber auf das eigentliche Thema dieser Arbeit eingehe, halte ich es für zweckmäßig, kurz die wichtigsten Punkte der geschichtlichen Entwicklung des gesamten Problems der Knochentransplantation zu berühren.

Geschichte und Streitfragen.

Wenn sich auch schon in früherer Zeit teils im Tierversuch, teils bei klinischen Operationen das Bestreben findet, Knochendefekte durch Transplantation zu decken, die eigentliche wissenschaftliche Erforschung dieses Gebietes beginnt erst mit Ollier, der seit 1858 in experimenteller und klinischer jahrelanger Arbeit die Grundlagen für seine Lehre über die Knochentransplantation schuf. Ihre wesentlichsten Punkte sind: Die Homo- und noch mehr die Autoplastik sind der Heteroplastik weit überlegen. Das transplantierte Knochengewebe kann unter dem Einfluß des mitübertragenen Periosts, das seine Regenerationskräfte beibehält, am Leben bleiben. Periostlose Transplantate sterben ab, werden abgekapselt oder resorbiert, wobei aber die Möglichkeit besteht, daß sie in einem ossifikationskräftigen Lager durch neuen Knochen ersetzt werden. Wegen der mangelnden mikroskopischen Untersuchung konnte aber Ollier nicht den histologischen Beweis für das Lebendbleiben der Transplantatzellen erbringen. Schon wenige Jahre, nachdem er abschließend über die Ergebnisse seiner Forschungen auf dem Chirurgenkongreß in Berlin 1891 berichtet hatte, kam Barth, der mit dem histologischen Verhalten des transplantierten Knochengewebes nachwies, daß die Knochenzellen vollständig absterben, ebenso das mit überpflanzte Periost und Mark, dem er deshalb jede Bedeutung absprach. Der Ersatz des zugrundegehenden Knochengewebes erfolge bei der Einheilung durch die Ersatzquellen des Knochenlagers ohne jede Beteiligung des Transplantates selbst. Aus dem Absterben des Transplantates bei jeder Art der Transplantation folgerte er die Gleichwertigkeit der Auto-, Homo- und Heteroplastik, ebenso der Transplantation lebenden oder toten Knochens.

Marchand kam durch ähnliche Versuche zu den gleichen Ergebnissen wie Barth, mußte aber die Regenerationsfähigkeit des Transplantat-Periosts und Marks im Weichteillager anerkennen, was er durch Saltykows Versuche bestätigen ließ; ebenso sah er entgegen Barths Meinung trotz des Absterbens einen rascheren Umbau bei lebend transplantiertem Knochen als bei totem.

Das absterbende Knochengewebe wird durch knochenbildende Elemente des Lagers auf dem Wege des sogenannten schleichenden Ersatzes regeneriert.

Einen gewaltigen Fortschritt in der Frage der Knochentransplantation brachten die Ergebnisse Axhausens, der schon 1907 Barths damals fast allgemein anerkannte Lehre widerlegte. Durch zahlreiche überzeugende Tierversuche und entsprechende klinische Beobachtungen erkannte er die überragende Bedeutung des Transplantat-Periosts und die, wenn auch geringere, des Transplantat-Endosts bzw. Marks. Was das Schicksal des transplantierten Knochengewebes selbst betrifft, so stimmte er darin mit Barth überein, daß es absterbe und durch Umbau ersetzt werde. Der Umbau aber, der durch lakunäre Resorption und folgende Apposition erfolge, werde in erster Linie von den eigenen regeneratorischen Kräften des Transplantates bestritten, die vor allem in dessen Periost, weniger dem Endost bzw. Mark zu erblicken sind, und erst in zweiter Linie von dem Knochenlager, das nach Barth allein für den Umbau verantwortlich ist. Danach kommt der Verwendung von mazeriertem Knochen für größere Defekte keine praktische Bedeutung zu.

Lexer, der sich seit 1905 in klinischen Versuchen eingehend mit dem Problem der Knochentransplantation befaßte, konnte schon 1918 über glänzende klinische Erfolge berichten bei der Verwendung lebender autoplastischer und homoplastischer periostbedeckter Transplantate in großen periostlosen Defekten, während periostlose Transplantate nur bei Vorhandensein von Lagerperiost gute Erfolge brachten. Die Homoplastik führte in seinen Fällen zu fast den gleichen günstigen Ergebnissen wie die Autoplastik. Die Verwendung toten Knochens war nur in einem ossifikationsfähigen Lager möglich, das diesen durch neuen Knochen zu ersetzen imstande ist. Die Ergebnisse Axhausen und Lexers und eigene klinische Beobachtungen zwangen jetzt auch Barth seine früheren Anschauungen zu ändern und die Bedeutung lebender periostgedeckter Transplantate für den Ersatz von größeren Defekten anzuerkennen.

Der mit Ollier beginnende und bis jetzt noch nicht endgültig zur Ruhe gekommene Streit der Meinungen gipfelt vor allem in der Frage nach dem Schicksal des transplantierten Knochengewebes, d. h. ob es am Leben bleibt oder abstirbt und welche Kräfte für die Regeneration verantwortlich zu machen sind. Die von Ollier zuerst vertretene Ansicht, daß das transplantierte Knochengewebe am Leben bleiben könne, der sich auch I. Wolff, David und Frankenstein u. a. angeschlossen

hatten, wird auch von Mac Ewen, Mac Williams, Gill, Hoffmann, Davidson, Matti (letzterer nur bei Spongiosatransplantaten), als zu Recht bestehend angesehen. Die überwiegende Mehrzahl der Autoren aber stimmt darin überein, daß das transplantierte Knochengewebe auch unter den günstigsten Bedingungen absterbe und zwar nach Barth, Brun, Willich, Leriche, Policard u. a. vollkommen, wobei nach Petrow und Kartaschew einige Knochenzellen erst viel später als die übrigen zugrunde gehen; Bahls fand eine auffällige lange Erhaltung der Lebensfähigkeit der Kompaktazellen. Nach Marchand, Axhausen, Lexer, Frangenheim, Pocotilo, Josselin de Jong, Bisko u. a. ist es jedoch möglich, daß an besonders gut ernährten Stellen subperiostal oder subendostal die Knochenzellen am Leben bleiben können, ohne daß sie aber eine regeneratorische Tätigkeit entfalten.

Eigene Kräfte des Transplantats.

Die Frage nach den Kräften, die sich an dem Umbau des absterbenden Knochengewebes bei einer lebenden Einheilung des Transplantats beteiligen, wird von den einzelnen Autoren verschieden beantwortet, je nach der Bewertung der eigenen Kräfte des Transplantats und der des Lagers. Von den 3 Hauptbestandteilen des Transplantats, dem Knochengewebe selbst, dem Periost und dem Endost bzw. Mark, kommen für die Regeneration nach der allgemein gültigen Ansicht die Knochenzellen nicht in Betracht; die Behauptung einiger amerikanischer Autoren (Mac Ewen, Mac Williams, Gill), daß die Knochenzellen sich zu Osteoblasten umwandeln und Knochen bilden könnten, ist unhaltbar (Lexer).

Bedeutung des Periosts. Daß das Periost des frei transplanierten Knochens bei dem lebenden Umbau des Transplantats eine wichtige Rolle spielt, erkannten schon Ollier, Radzimowski, Jakimowitsch, Saltykow, Sultan u. a.; aber erst die wertvollen Arbeiten Axhausens und Lexers haben seine überragende Bedeutung festgestellt. Nach diesen Autoren bleibt das Periost am Leben, behält seine osteogenetische Tätigkeit und wirkt so als die wichtigste Ersatzquelle des Transplantats bei dem lebenden Umbau des absterbenden Knochengewebes vor allem in periostlosen Defekten und nicht, wie Ollier annahm, für die Lebenderhaltung des Transplantates. Die unerläßliche Voraussetzung dafür, daß das Periost seine Tätigkeit entfalten kann, ist eine ohne

Schädigung einhergehende Entnahme und ein rascher Anschluß an den Blut-Säftestrom des Lagers, was bei jugendlichem Periost viel leichter zu erreichen ist, als bei erwachsenem. Geht das Periost unter schlechten Bedingungen zugrunde, so ist der lebende Umbau im ersatzschwachen Lager nur von der geringeren Tätigkeit des Endosts, bzw. Marks zu erwarten und es fehlt die schützende Membran gegen die resorbierende Tätigkeit des in das Transplantat einwachsenden Bindegewebes. (Lexer, Rohde). Die Meinung, daß dem transplantierten Periost eine starke regeneratorische Tätigkeit zukommt, wurde mehrfach auch durch Verpflanzen in Weichteile zu begründen gesucht. (Marchand, Saltykow, Sultan, Mayer und Wehner, Axhausen, Lexer, Gaglio u. a.). Dabei wurde bei freien Periosttransplantationen beobachtet, daß das jugendliche Periost sich bezüglich seiner Regenerationsfähigkeit ganz anders verhält als das des Erwachsenen. Das erklärt sich daraus, daß nach Abschluß des Wachstums die Osteoblasten des Periosts zur Ruhe gekommen sind und erst auf besondere Reize hin wieder in Tätigkeit geraten. Versucht man nun bei erwachsenen Tieren das Periost vom Knochen zu lösen, so erhält man fast nur Adventitia (Axhausen, Lexer, Martin). Sind aber durch besondere Reize die Osteoblasten in Wucherung geraten, dann läßt sich das erwachsene Periost, wie das eines jugendlichen Tieres, samt Kambiumschicht leicht vom Knochen ablösen und gibt ähnliche Erfolge wie dieses. (Axhausen, Lexer). Nach Martin ist nach Abschluß des Wachstums eine Kambiumschicht, die er übrigens zum Knochen rechnet, nicht mehr vorhanden. Auch könne das Kambium allein keinen Knochen bilden, sondern es bedürfe der hormonartigen Wirkung des Periostbindegewebes. Trotzdem konnten Delagénière und Mock mit reinen Periosttransplantaten bei Frakturen mit verzögerter oder völlig ausbleibender knöcherner Heilung und bei Knochendefekten gute Erfolge erzielen.

Einer besonderen Erwähnung hinsichtlich der Bedeutung des Transplantatperiosts bedarf hier ein von Kappis beschriebenes Präparat eines Tibiaspans, das er $1^1/_4$ Jahre nach einer paraarticulären Spanarthrodese gewinnen konnte und das nach seiner Meinung die gleichen Verhältnisse wie eine Knochentransplantation in Weichteile bot. Die mikroskopische Untersuchung ergab an den mit Periost bedeckten Stellen einen fast vollständigen Ersatz des absterbenden Knochengewebes durch neuen Knochen, während an der Markseite des Spans der Umbau viel geringer war oder völlig fehlte. Daraus zieht Kappis den Schluß, daß „die Erhaltung des Periosts für die Knochentransplantation in nicht knöchernes Gewebe von ganz besonderer, ja vielleicht ausschlaggebender Bedeutung“ sei. Die Leistung des Markes dagegen tritt der des Periosts

gegenüber ganz in den Hintergrund. Petrow und Baschkirzew dagegen fanden bei Knochentransplantation in Weichteile, daß die Mitüberpflanzung von Periost und Mark für die Regeneration nicht unbedingt nötig seien, da diese teilweise zugrunde gehen und auch periostlose Transplantate nicht notwendig resorbiert werden müßten, sondern einheilen und von dem durch das Transplantat zur Metaplasie angeregten jungen Bindegewebe aus durch neuen Knochen ersetzt werden könnten. Die praktische Überlegenheit periostgedeckter Transplantate zweifelt Petrow aber keineswegs an. Diese Ansicht, die auch mit der Bierschen verwandt ist, wurde von Lexer und seinen Schülern Rohde und Koch auf Grund zahlreicher Tierversuche als unhaltbar abgelehnt. Daneben gibt es eine Anzahl von Autoren, die dem Transplantatperiost nur wenig oder keine Wichtigkeit beimessen (Bonome, Mac Ewen, Albee, Murphy, Smith, Brun, Regard (zit. nach Lexer), Leriche und Policard).

Bedeutung des Endosts und Marks. Was die Bedeutung des mitverpflanzten Endosts und Marks betrifft, so ist dessen regeneratorische Fähigkeit und damit auch seine Beteiligung an dem lebenden Umbau des Transplantates auf Grund von Tierversuchen und von bei Menschen gewonnenen Präparaten von vielen Autoren behauptet worden, wenn sie auch nicht an die des Periosts heranreicht. Von besonderer Wichtigkeit für die Erhaltung der Mark- und Endostzellen ist ihr rascher Anschluß an den Säftestrom des Lagers und damit die Sicherstellung einer frühen Ernährung (Axhausen, Lexer, Rehn, Mayer und Wehner, Mc Gaw und Harbin, Willich); letzterer betont auf Grund seiner Versuche die besondere Bedeutung des Transplantatmarks und stellt sie über die des Transplantatperiosts. Bei den Versuchen von Frangenheim (Transplantation 3 cm langer Fibula- und Ulnastücke) begann eine myelogene Knochenneubildung nach der Regeneration des größtenteils zugrunde gehenden mittransplantierten Marks. Auch May konnte bei Reimplantation ganzer Radii von Hunden nach 5 Wochen eine teilweise und nach 10 Wochen eine vollständige Regeneration des zugrunde gegangenen Marks feststellen, die durch die neugebildeten, in die Markhöhle einwuchernden Gefäße zustande kam. Das regenerierte Mark beteiligte sich kräftig an der endostalen Knochenbildung. Petrow und Baschkirzew, Mazzarelli u. a. legen dem Mark des Transplantats nur geringe, Leriche und Policard überhaupt keine Wichtigkeit bei. Bemerkenswert sind dabei die im Tierversuch gewonnenen Ergebnisse von Bahls, der bei Reimplantation von aus der Tibia von Hunden samt Periost und Mark entnommenen Knochenzylindern schon nach 2 Wochen ein

vollständiges Zugrundegehen des Periosts und Marks feststellen konnte, was nach der Meinung des Autors bei dem Periost eine Folge von Schädigung sein könnte, keinesfalls aber bei dem Mark.

Ersatzkräfte des Lagers.

In der Frage nach den Ersatzkräften des Lagers, die unlöslich verbunden ist mit der der Knochenregeneration überhaupt, stehen die Meinungen der einzelnen Autoren in scharfem Gegensatz. Es liegt natürlich nicht im Rahmen dieser Arbeit auf das gesamte Problem der Knochenregeneration ausführlich einzugehen. Ich halte es aber doch für zweckmäßig, die wichtigsten Punkte der hier bestehenden Meinungen kurz zu berühren.

Schon 1837 sprach Bernhard Heine von einer großen Bedeutung des Periosts für die Bruchheilung und den Ersatz von Knochendefekten, einer geringeren solchen des Endosts und des Inhalts der Havers'schen Kanäle, während den Weichteilen nur eine sekundäre Tätigkeit zukommt. Diese Lehre wurde in der Folgezeit durch zahlreiche experimentelle Arbeiten und klinische Beobachtungen begründet und das Vorhandensein spezifischer knochenbildender Zellen, der Osteoblasten, die sich in ruhender Form in den oben erwähnten Bestandteilen des Knochenbindegewebes befinden und auf entsprechende Reize hin in Tätigkeit geraten, wurde als unerläßliche Voraussetzung für jede Knochenregeneration angesehen (Ollier, Barth, Marchand, Axhausen, Lexer u. v. a.). Von größter Wichtigkeit für die knochenbildende Tätigkeit des Periosts und Endosts bzw. Marks ist ihre durch eine intakte Blutversorgung gewährleistete gute Ernährung, eine Bedingung, die für das Periost leichter zu erfüllen ist als für das Mark (Lexer). Daraus erklärt sich die höhere praktische Bedeutung des Periosts, die ihm von vielen Autoren zugeschrieben wird. Nach Petersen dagegen stellt das Gewebe der Binnenräume des Knochens die Hauptquelle für die Knochenregeneration dar, während das Periost weit weniger Knochen liefert. Da die Kambiumschicht des erwachsenen Periosts nach Möllendorff keine Osteoblasten besitzt, sondern in ein zellarmes, faserreiches Gewebe umgewandelt ist, ist es seiner Meinung nach fraglich, ob bei Knochenbrüchen die Neubildung von Knochen wirklich von dieser Zone des Periosts allein ausgeht; er hält es für wahrscheinlicher, daß in diesem Fall das benachbarte Stützgewebe bei der Callusbildung eine bedeutende Rolle spielt. Auch eine ganze Reihe von anderen Autoren geben eine mehr oder weniger große Bedeutung des parossalen Bindegewebes für die Knochenneubildung zu (Bier, Martin, Redwitz, Lauche, Orell u. a.).

Dieterich kam auf Grund von Tierversuchen zu dem Schluß, daß die Osteoblasten des Periosts durch Teilung von Kapillarendothelien entstehen, da durchaus nicht anzunehmen sei, daß die im Gefolge einer Fraktur innerhalb weniger Stunden auftretende Zellvermehrung des Periosts durch Teilung der ausdifferenzierten Periostzellen erfolgen könne. Diese Ansicht Dieterichs erklärte Asada, gestützt auf die Ergebnisse ähnlicher Versuche, als nicht zurecht bestehend und behauptete, daß die Osteoblasten, die den periostalen Callus bilden, ausschließlich aus den präformierten Periostzellen stammen.

Martin konnte sich bei seinen Versuchen von einer hohen Regenerationsfähigkeit des Marks überzeugen, das formgleiche Regenerate zu bilden imstande sei, gegenüber der immer zu einer Knochennarbe führenden Callusbildung des Periosts. Periost allein vermöge keinen Knochen zu bilden, nur unter dem hormonartigen Einfluß des Marks, das das aus dem Periost sich entwickelnde junge Bindegewebe zur Knochenbildung anregt. Zur Knochenheilung sei eine Zusammenarbeit von Periost und Mark erforderlich.

Nach Bier, dessen Anschauungen sich auch auf die Versuche seines Schülers Martin stützen, spielt bei der Regeneration des Knochengewebes ein wahrscheinlich durch örtlich im Mark entstehende Hormone ausgelöster Gestaltungsreiz, der „ererbte Nisus formativus“ der nicht vom Nervensystem, der Funktion oder der Ernährung abhängig ist, die Hauptrolle, da unter seinem Einfluß allein formgleiche, wahre Regenerate entstehen können. Das Periost dagegen vermag nur falsche Regenerate, d. h. Callus zu bilden infolge mechanischer und chemischer Reize, die die zu einem wahren Regenerat führende Marktätigkeit stören würden. Bei der Knochenneubildung, die durch als Hormone wirkende Abbaustoffe gefördert wird, legt Bier, der durch diese Stoffe geweckten metaplastischen Fähigkeit des parossalen Bindegewebes große Bedeutung zu.

Endlich wird von verschiedenen Autoren (Dubrenil, Charbonned, Masse u. a.) vor allem aber von Leriche und Policard, die Ansicht vertreten, die Knochenregeneration gehe ausschließlich auf dem Weg der Metaplasie des Bindegewebes vor sich. Diese beiden Autoren lehnen jede spezifische knochenbildende Tätigkeit der Osteoblasten vollkommen ab, ja vertreten sogar die Ansicht, die Osteoblasten würden die Bildung von Knochen verhindern. Sie seien nichts anderes als gewöhnliche Bindegewebszellen, die ihren besonderen morphologischen Charakter den lokalen, an dem Ort der Knochenbildung sich abspielenden Verhältnissen (Reizungen, aseptische Entzündungen) verdanken. Es ist nicht nötig, daß an der Stelle der Kno-

chenbildung von vorne herein Osteoblasten anwesend sind, was auch von Weidenreich, Giuliani, Gosset, Dubrenil u. a. behauptet wird. So kann auch das Periost nach Leriche und Policard keine osteogenetische Bedeutung haben, sondern wirkt hemmend auf die Bildung von Knochen.

Die Möglichkeit einer metaplastischen Entstehung von Knochengewebe wird heute allgemein anerkannt. Über das Wesen der Metaplasie ist jedoch bis jetzt noch keine Einigkeit in den Meinungen erzielt worden, ja es herrscht nicht einmal völlige Übereinstimmung darüber, was man unter dem Begriff Metaplasie zu verstehen hat. Nach einer Ansicht bedeutet Metaplasie eine Umwandlung eines völlig ausdifferenzierten Gewebes in ein nach Bau und Wesen anders geartetes (direkte Metaplasie). Nach der Meinung Anderer umfaßt der als Metaplasie bezeichnete Vorgang die Entstehung eines Gewebes aus einem anderen, das durch bestimmte Reize in ein jugendliches, bildungsfähiges (multipotentes) Stadium versetzt worden ist (indirekte Metaplasie). Huek lehnt eine Metaplasie, unter der er im Sinn der direkten Metaplasie den Umschlag eines fertigen Gewebes in ein völlig anderes versteht, vollkommen ab. Die Tatsache, daß bei einer Schädigung des Gewebes dieses zunächst ein multipotentes Keimgewebe bildet, das die Fähigkeit zu heterotopen Ausdifferenzierungen in sich trägt, bezeichnet er nicht als Metaplasie, da die Ausdifferenzierung zwar ortsfremd, aber keineswegs gewebsfremd sei.

Im Sinne der ersten Ansicht äußern sich Leriche und Policard, nach denen die metaplastische Knochenbildung in jeder Art von Bindegewebe eintreten kann. Sie beginnt mit Vermehrung und Verdichtung der Fasern, Hyperämie und lokalem Ödem, durch das die Bildung der Grundsubstanz aus eiweißhaltigem Material des Blutes erfolgt. Auf dieser Grundsubstanz wird Kalk abgelagert, der entweder von dem Abbau bereits vorhandenen Knochens oder bei Fehlen eines solchen unmittelbar aus dem Blut entnommen wird. Die Knochenbildung ist also ein interstitieller und humoraler Vorgang und keine zelluläre Tätigkeit wie Dubrenil und andere annehmen. Weidenreich erblickt in der Bildung von Faserknochen aus Bindegewebe, bei der Fasern und Zellen ohne sichtbare Umwandlungsvorgänge in den Knochen einbezogen werden, eine direkte Metaplasie. Nach Petersen ist diese Bindegewebsverknöcherung von einer bloßen Kalkablagerung zu unterscheiden, da wahrscheinlich immer noch ein Zuwachs an Fibrillen erfolgt. Nach Lubarsch jedoch ist eine direkte Metaplasie, das Entstehen einer neuen Struktur in der alten Zelle, in keiner Weise erwiesen, und auch nach Borst ist diese Art des Entstehens von Knochen „mehr als fraglich". Auch Lexer und

seine Schüler, die sich in zahlreichen experimentellen und klinischen Arbeiten mit der Frage der Metaplasie beschäftigen, konnten sich von dem Vorkommen einer direkten Metaplasie in keiner Weise überzeugen, wobei jedoch Schulze ein solches aus besonderen Gründen bei der Callusbildung und der Verknöcherung von Exostosen, sowie bei Osteochondrosarkomen für möglich hält. Lexer selbst, der früher jede Metaplasie vollkommen ablehnte, erklärt die meisten der gewöhnlich vorkommenden heterotopen Verknöcherungen (an Muskel-, Band- und Sehnenansätzen) seien osteoblastischer Herkunft. Sie entstehen dadurch, daß an diesen Stellen infolge des Fehlens der Adventitia des Periosts die Vorstufen der Osteoblasten direkt mit den Muskel- und Sehnenansätzen in Verbindung stehen und bei jeder Reizung in Wucherung geraten und dann die Fähigkeit der Knochenbildung besitzen. So sei auch der parossale Callus zu erklären. Eine Metaplasie durch das einwachsende junge Bindegewebe sieht Lexer nur bei der Verknöcherung verkalkter pathologischer Gewebe und Produkte, die in den verschiedensten Geweben und Organen vorkommen kann.

Die indirekte Metaplasie wird fast allgemein als Art der Entstehung der heterotopen Verknöcherungen anerkannt. Die unter bestimmten Bedingungen (traumatische und entzündliche Reize, Stoffwechselstörungen) entstehenden jugendlichen Formen der Bindegewebsreihe (mesenchymale Stützsubstanz) besitzen wie das embryonale Mesenchym die Fähigkeit sich zu Knochengewebe auszudifferenzieren (M. B. Schmidt, Borst, Dietrich, Rohde, Schulze, Seemen, Petrow, Zelenvskij, Guerisi, Giuliani u. a.).

Bei der Einheilung des Transplantates unterscheidet Lexer zwei Arten: 1. Die tote Einheilung, d. h. die völlige Abkapselung des Transplantates durch das einwachsende Bindegewebe des Lagers. Sie tritt ein, wenn Knochenstücke, deren Regenerationskräfte fehlen (periostlose Transplantate, totes Knochenmaterial) oder durch ungünstige Verhältnisse zugrunde gegangen sind (Heteroplastik, Schädigung des Transplantatperiosts bei der Entnahme, starke Blutung), in ein regenerationsunfähiges Lager verpflanzt werden. Kommt in diesen Fällen eine tote Einheilung nicht zustande, so erfolgt die Resorption des Transplantates, die bei Einsetzen einer Entzündung die Regel ist. 2. die lebende Einheilung; darunter versteht Lexer die knöcherne Verbindung des Transplantates mit dem Mutterboden und dessen Umbau und Ersatz durch neuen Knochen. Unerläßliche Voraussetzung dafür ist das Vorhandensein der Regenerationskräfte eines der beiden Faktoren, des Transplantates oder des Lagers. „Bei einem ersatzkräftigen, allseitig von Periost oder Knochen gebildeten Lager ist

es gleichgültig, ob man periostbedeckten oder -entblößten, frischen oder toten, auto-, homo-, oder heteroplastischen Knochen verwendet". Handelt es sich dagegen um ein ersatzschwaches oder ersatzunfähiges Lager, so sind die regeneratorischen Kräfte des Transplantats unbedingt nötig und die Autoplastik ist dann sicherer als die Homoplastik. Der Umbau des Transplantats erfolgt unter den besten Bedingungen und bei Autoplastik auf dem Weg des schleichenden Ersatzes nach Marchand, unter ungünstigen Bedingungen und bei Homoplastik nach der von Axhausen beschriebenen Art des Abbaues ud Anbaues. Diese Meinungen Lexers, die sich vor allem auf eine sehr reiche klinische Erfahrung stützen, können wohl heute als führend in dieser Frage gelten.

Aus diesem Überblick ergibt sich als grundlegende Tatsache für die gesamte Frage der Knochentransplantation, daß das transplantierte Knochengewebe abstirbt und je nach der Art der Transplantation und der örtlichen Verhältnisse des Defektes durch eigene und vom Lager stammende osteoblastische Elemente umgebaut wird.

Diese fast allgemein anerkannte und durch zahlreiche experimentelle Arbeiten und sich über Jahrzehnte erstreckende klinische Erfahrungen begründete Lehre von dem Schicksal des transplantierten Knochengewebes suchte neuerdings Matti auf Grund von Tierversuchen und klinischen Beobachtungen über Spongiosatransplantation zu widerlegen. Nach seinen Ergebnissen kam er zu dem Schluß, daß autoplastisch lebend übertragene Spongiosa zum Ersatz von Knochendefekten (gemeine Pseudarthrosen) das regenerationsfähigste Material sei und zwar, weil sie bei der Transplantation in ihrem überwiegenden Teil am Leben bleibe und deshalb Träger aktiver Knochenneubildung sei und frühzeitig mechanische und biologische Aufgaben übernehmen könne.

Matti untersuchte in Versuchen an Hunden das Verhalten der transplantierten Spongiosa im vom Periost umgebenen, knochenfreien Lager (in Rippen nach subperiostaler Resektion), im Bereich von ihrem Mark befreiter Femurdiaphysen nach umschriebener Resektion der Corticalis und Entfernung des entsprechenden Periosts und bei Verpflanzung in die Glutealmuskulatur. Die Spongiosa wurde vom Trochanter bzw. Beckenkamm entnommen.

Bei der ersten Versuchsanordnung fand sich 4 Monate nach der Transplantation eine vollständige Regeneration des resezierten Rippenstückes mit normaler Corticalis, während bei dem entsprechenden Kontrollpräparat eine ziemlich breite Pseudarthrose sich gebildet hatte. Mikroskopisch ließ sich bei diesem Präparat wegen der langen Beobachtungsdauer nicht entscheiden, ob die transplantierte Spongiosa am Leben geblieben oder umgebaut war. Günstigere Voraussetzungen die Art der Einheilung der transplantierten Spongiosa zu studieren, bieten die an

Femurdiaphysen ausgeführten Versuche, bei denen eine Mitwirkung des Periosts nahezu ausgeschaltet war. Die Beobachtungsdauer lag zwischen 20 Tagen und 5 Monaten. Bei dem 20 Tage alten Präparat, das Matti als Hauptstütze für seine Ansicht heranzieht, fand er mikroskopisch „locker gebaute Spongiosa mit schmalen Bälkchen und normalem Mark von guter Färbbarkeit. Einige breitere Knochenbälkchen zeigen eine zentrale, etwas heller gefärbte Zone, an die sich außen neugebildeter Knochen mit etwas stärker gefärbter Grundsubstanz angelagert hat. Die Knochenkörperchen weisen auch in der zentralen Zone normale oder nur wenig herabgesetzte Färbbarkeit auf. An der Grenze zwischen altem und neu angelagertem Knochen finden sich keine abnormen Resorptionserscheinungen. Auch sind nirgends nekrotische Einschlüsse zu sehen, wie sie so kurze Zeit nach der Implantation vorhanden sein müßten, falls die transplantierte Spongiosa wirklich in größerem Umfang abgestorben wäre." Das Kontrollpräparat zeigte vor allem in der Mitte des Diaphysenraumes „knorpelige Bezirke und plumpe, aus Knorpel oder Bindegewebe hervorgegangene, entstehende Knochenbälkchen. An Stelle von rotem Knochenmark und Fettmark findet sich reichlich Fasermark und zwischen den Resektionsrändern der Diaphysencorticalis anstatt eines vollwertigen Regenerates nur eine Bindegewebsmembran." Auch die $1^1/_2$ und 2 Monate alten Transplantate zeigten „locker gebaute Spongiosa, ziemlich weitmaschig und ohne nekrotische Einschlüsse." Hier glaubt Matti, daß gemäß dem geringen Alter der Transplantate ein bereits abgeschlossener Umbau nicht angenommen werden könne, was für die 4 und 5 Monate alten Transplantate nicht einwandfrei abzulehnen sei. Bei den in Muskulatur verpflanzten Spongiosastückchen sah Matti nach $1^1/_2$ und $3^1/_2$ Monaten einen restlosen Abbau der Transplantate.

Diese mikroskopischen Befunde sind für Matti ein direkter Beweis dafür, daß die transplantierte Spongiosa überwiegend am Leben bleibt. Die regeneratorische Fähigkeit der Spongiosa erblickt Matti in der guten Neubildung der Corticalis im Gegensatz zu der schlechten Regeneration in den leergelassenen Kontrolldefekten, wobei die normale Struktur und Form der neugebildeten Corticalis einem mechanischen und biologischen Einfluß des Spongiosatransplantats zu verdanken sei.

Einer besonderen Erwähnung bedarf es hier, daß Matti wohl von einer regeneratorischen Fähigkeit der transplantierten Spongiosa spricht, sich aber nicht eindeutig darüber äußert, ob die an den Spongiosabälkchen des Transplantats sichtbare Anlagerung von neu gebildetem Knochen durch proliferationsfähige Elemente der Spongiosa selbst oder des Lagers entstanden ist. Auch was die Regeneration der Corticalis betrifft, stellt Matti nur fest, daß sie durch die übertragene Spongiosa unverkennbar begünstigt werde, läßt es aber dahingestellt, in welcher Weise sich die transplantierte Spongiosa an der Regeneration beteiligt.

Die Erklärung, die Matti seinen zweifellos guten klinischen Ergebnissen gibt, und die Schlüsse, die er aus ihnen für die Bedeutung und die Rolle der transplantierten Spongiosa zieht, dürften durch seine Tierversuche wohl nicht genügend begründet sein.

Deshalb wurde uns von Herrn Professor Kappis die Aufgabe gestellt, die Matti'schen Ergebnisse in eigenen Tierversuchen nachzuprüfen. Eine Veranlassung dazu gaben auch die in der Kappis'schen Klinik ausgeführten Untersuchungen von Bahls bei den oben erwähnten Versuchen.

Eigene Tierversuche.

Wenn wir uns in dieser Arbeit mit der Frage der Spongiosatransplantation beschäftigen sollen, so ist es wohl nicht unnötig zu erwähnen, daß das Transplantationsmaterial aus Knochenbälkchen mit ihnen anhaftenden Endostzellen und zwischen den Bälkchen vorhandenem Knochenmark besteht. Daraus ergibt es sich, daß neben dem Hauptbestreben unserer Untersuchungen, uns darüber Klarheit zu verschaffen, ob die transplantierte Spongiosa am Leben bleiben kann und ob sie irgend eine regeneratorische Fähigkeit besitzt, sich uns die Frage aufdrängte, welche Bedeutung diesen drei Bestandteilen im einzelnen dabei zukommt.

Die Versuche bestehen aus 2 Versuchsreihen. Bei der I. wurde das Verhalten der transplantierten Spongiosa im gleichartigen Boden (Femudiaphyse), bei der II. im ungleichartigen (Muskulatur) untersucht.

Als Transplantationsart, die uns die günstigsten Voraussetzungen bieten konnte, wählten wir die Autoplastik. Das Versuchsmaterial bestand vorwiegend aus erwachsenen z. T. aber auch aus jungen Kaninchen.

I. Versuchsreihe.

Die in diese Reihe gehörenden Versuche wurden unter folgenden Versuchsanordnungen ausgeführt:

1. Umschriebener Corticalisdefekt in der Mitte der Femurdiaphyse unter Schonung bzw. Entfernung des entsprechenden Periosts, Auslöffelung des dem Defekt entsprechenden Knochenmarks und Füllung der Knochenhöhle mit Spongiosastückchen.
2. Durchgehender Defekt der Femurdiaphyse mit bestmöglichster Schonung des Periosts, Füllung des Defektes mit Spongiosa nach Befestigung der Fragmente mit Lane'scher Platte. (Von den 10 operierten Tieren gelang es uns nur zwei ohne Fraktur zu erhalten, die dann den ältesten (46 Tg.) mikroskopischen Befund lieferten).
3. Umschriebener Corticalisdefekt der Femurdiaphyse wie bei 1., jedoch ohne Spongiosatransplantation als Kontrolle.

Operationstechnik:

Die Operationen wurden in i. v. Pernoktonnarkose von 0,8—1,2 ccm, je nach der Größe des Tieres, vorgenommen.

Bei der 1. Versuchsanordnung wurde in der Mitte der Femurdiaphyse ein Defekt von ca. 1,5 cm Länge und einer Breite, die etwa ein Drittel des Diaphysenumfangs betrug, aus der Corticalis herausgemeißelt. Das dem Defekt entsprechende Mark wurde herausgenommen und die so entstandene Lücke mit Spongiosastückchen gefüllt. Was das Periost betrifft, so wurde es in einigen Fällen vollständig entfernt, in anderen dagegen wurde versucht es zu schonen, was jedoch nicht immer gelang, da das Periost bei Kaninchen sehr dünn ist und sich deshalb bei dem Zurückschieben eine Zerstörung nicht immer vermeiden ließ. Eine sorgfältige Blutstillung wurde stets angestrebt, da bekanntlich die Blutung ungünstige Bedingungen für jede Transplantation darstellt. Die Naht der Muskulatur über der Lücke diente auch zur Befestigung der Transplantatstückchen.

Bei der 2. Versuchsanordnung wurde im mittleren Drittel des Oberschenkels in Ausdehnung von ca. 1 cm das Periost mit der anhaftenden Muskulatur ringherum vom Knochen entfernt. Auf die vordere Fläche des Knochens wurde eine Lane'sche Platte von 4 cm Länge geschraubt. Daraufhin wurde mit der Drahtsäge aus der vom Periost befreiten Stelle der Diaphyse zirkulär ein ca. 8 mm langes Stück herausgeschnitten. Der so entstandene Defekt wurde mit Spongiosastückchen gefüllt, die von dem über der Platte durch Naht vereinigten Periostmuskelschlauch festgehalten wurden.

Die entsprechenden Kontrollversuche wurden nach der gleichen Technik ausgeführt.

Die Spongiosa entstammte der Darmbeinschaufel der gleichen Seite. Nach Freilegung der ganzen äußeren Fläche des os ilium und Abmeißelung der Corticalis war es möglich eine genügende Menge Spongiosa zu entnehmen. Die Spongiosa wurde immer in kleinen Stückchen übertragen. Die Entnahme der Spongiosa erfolgte erst dann, wenn die Transplantationsstelle bereits für die Übertragung fertiggestellt war.

Mikroskopische Befunde.

Die folgenden mikroskopischen Befunde dieser I. Versuchsreihe beruhen auf einer Anzahl von 20 Transplantationen, von denen 15 der 1. Versuchsanordnung (umschriebener Corticalisdefekt), zwei der 2. (durchgehender Defekt) und drei der 3. (Kontrollver-

suche) angehören. Die Transplantate wurden am 4., 8., 14., 18., 24., 28., 32. und 46. Tag nach der Operation zur histologischen Untersuchung derart entnommen, daß jedes dieser Untersuchungsstadien durch 2 bzw. 3 Tiere vertreten wird. Der frühe Zeitpunkt, an dem wir diese Untersuchung begannen, und die kurzen Abstände, in denen wir sie aufeinander folgen ließen, sollten die Voraussetzung dafür geben, das Verhalten des Transplantates dem Knochenbett gegenüber und sein weiteres Schicksal in Bezug auf seine Einheilung und die sich dabei abspielenden Vorgänge möglichst genau und von Anfang an verfolgen zu können.

Die Präparate wurden in Formalin fixiert. Zur Entkalkung benutzten wir 25%ige Ameisensäure. Die einzelnen Stücke wurden in Gelatine eingebettet und in Serienschnitten unter Hämatoxylin-Eosin und Scharlachrot-Färbung untersucht.

4 Tage altes Präparat (Kaninchen Nr. 1, 2, 35):

Das Transplantat ist im ganzen Bereich der Transplantationsstelle zu finden. Die Knochenzellen der transplantierten Spongiosastückchen weisen eine stark verminderte oder überhaupt keine Färbbarkeit ihrer Kerne auf. Die peripheren Zellen sind dabei stärker abgestorben als die zentralen, die

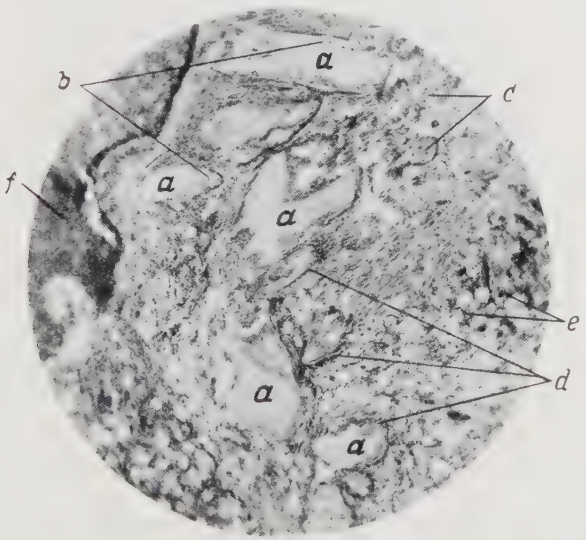


Abb. 1. Mikr. Bild aus der Peripherie der Transplantationsstelle. 4 Tg. nach der Transpl. Schw. Vergr.
a) kernlose transpl. Spongiosabälkchen b) Osteoidsaum (Apposition) c) neu entstandene Knochenbälkchen aus Osteoidgewebe d) Osteoblastensäume e) nekrotisches Mark f) Blutgerinnsel.

stellenweise noch färbbare, aber pyknotische Kerne zeigen. Auf den ganz oder fast ganz kernlosen Knochenbälkchen sind vielfach kräftige Osteoblastensäume zu sehen. An der Peripherie der Transplantationstelle wird

die Abgrenzung des Transplantats gegen das Mark des Wirts von einer offenbar von diesem ausgehenden Bindegewebswucherung gebildet, an deren den Knochenbälkchen zugekehrten Oberfläche zusammenhängende Osteoblastensäume liegen, die unmittelbar der Bälkenoberfläche aufsitzen. Daran sieht man, Narbengewebe und toter Knochen grenzen aneinander und sind nur von Osteoblasten getrennt. Bei dem Präparat Nr. 35 fehlt an der einen Seite diese Bindegewebswucherung, da hier zwischen dem Knochenmark des Wirts und dem Transplantat geronnenes Blut vorhanden ist, in dessen Bereich die hier liegenden abgestorbenen Knochenbälkchen keine Osteoblastensäume tragen. Weiter nach dem Zentrum zu ist eine vom Wirt kommende, ziemlich starke Bindegewebsneubildung zu erkennen, von der wiederum die Osteoblastensäume der abgestorbenen Transplantatknochenbälkchen ausgehen; denn an den Stellen, wo die Bälkchen des Transplantats nicht von neugebildetem Bindegewebe umschlossen sind, besitzen sie keine Osteoblasten und von einer Endostschicht ist nichts Sicheres zu erkennen (Abb. 2). Eine Anzahl der Osteoblasten tragenden Knochenbälkchen zeigen eine beginnende oppositionelle Knochenbildung, die von der alten Knochensubstanz scharf abgegrenzt ist (Abb. 1, 23). Resorptionserscheinungen sind nicht zu beobachten. Stellenweise, weniger im Zentrum, mehr gegen die Peripherie der Transplantationsstelle, findet sich Knochenmark, von dem der größte Teil zugrundegegangen, der übrige in Degeneration begriffen ist. Die hier liegenden Fettzellen stimmen vollzählig in Zahl und Anordnung mit denen

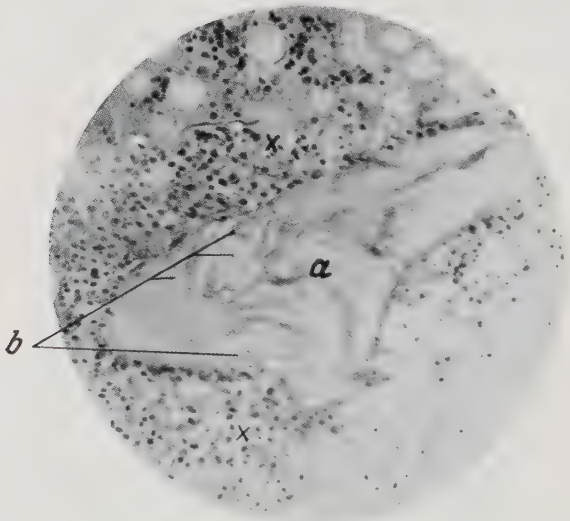


Abb. 2. Mikr. Bild aus dem Zentrum der Transplantationsstelle eines 4 Tage alten Präp. St. Vergr.
a) vollkommen nekrotische Transplantatbälkchen mit leeren, schattenartig erkennbaren Knochenhöhlen b), x) stark degeneriertes Transplantatmark.

des Wirtknochenmarks überein. Der Zustand, in dem sich dieses Mark hier findet, erlaubt den Schluß, daß es sich um das mit der Spongiosa transplantierte Mark handelt, das ebenso, wie auch die Spongiosabälkchen abgestorben ist. An der Grenze gegen die Corticalis sieht man eine deutliche (endostale) Bindegewebswucherung, in welcher in der Nähe der Knochenränder eine junge, osteophytartige Knochenneubildung liegt. (Abb. 3.) An dieser bindegewebigen Wucherung beteiligt sich auch der Inhalt der Havers'schen Kanäle,

die stellenweise erweitert sind (Abb. 2). An den Stellen, wo der inneren Corticalisfläche Blutgerinnsel anliegen, ist keine Bindegewebswucherung vorhanden. Durch die Corticalislücke dringt vom Periost, dessen Cambiumschicht verdickt ist und eine starke Zellwucherung aufweist, scheinbar auch von dem gereizten benachbarten intermuskulären Bindegewebe aus wucherndes junges Gewebe zwischen die Transplantatbälkchen herein und verschmilzt mit dem Bindegewebe, welches das Transplantat umhüllt. Es ist also hier mit Sicherheit anzunehmen, daß die in der Transplantationsstelle vorhandene Bildung von jungem Bindegewebe vom Wirt ausgeht, ohne daß es jedoch möglich wäre topographisch und quantitativ die Anteile der einzelnen daran beteiligten Componenten (Knochenmark, Endost und Inhalt der Haversschen Kanäle, Periost, evt. auch parossales Bindegewebe) zu trennen. Eine vom Transplantat selbst ausgehende Neubildung ist in den untersuchten Präparaten nicht zu erkennen.

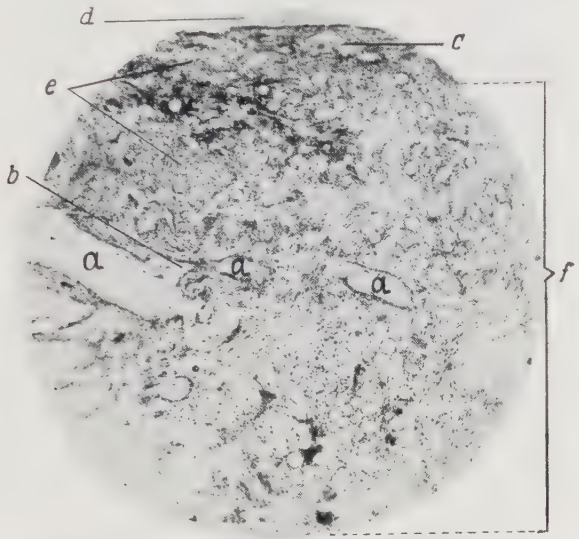


Abb. 3. Mikr. Bild aus der Grenzzone zwischen Transplantat und Knochenmark des Wirts 4 Tage nach der Transpl. Schw. Vergr.
a) nekrot. Spongiosabälkchen b) neu apponierte Knochenschicht c) beginnende endostale Knochenneubildung d) Corticalis e) endostale Bindegewebswucherung f) wucherndes Knochenmark des Wirts.

8 Tage altes Präparat (Kaninchen Nr. 5 und 21).

Die netzförmig verbundenen Knochenbälkchen des Transplantats nehmen die ganze Breite der Markhöhle ein. Die Grenze zwischen dem Transplantat und dem Mark des Wirts ist deutlich gekennzeichnet durch eine dünne Schicht von jungem Bindegewebe. Die transplantierten Spongiosabälkchen sind zum größten Teil abgestorben und kernlos, wenn auch da und dort immer noch färbbare Kerne zu finden sind. Auf der Außenfläche zeigen fast alle Transplantatbälkchen eine breite Schicht von jungem, neu angelagertem Knochen, der einen Saum von Osteoblasten trägt (Abb. 4). Die Grenze zwischen dem toten Knochen des Transplantats und dem neu angelagerten ist zum größten Teil ganz scharf und zwar dadurch, daß abgesehen von der Färbbarkeit resp. Nichtfärbbarkeit der Kerne, auch die Zwischensubstanz in Bau und Färbbarkeit sich unterscheidet; stellenweise aber ist die Grenze da-

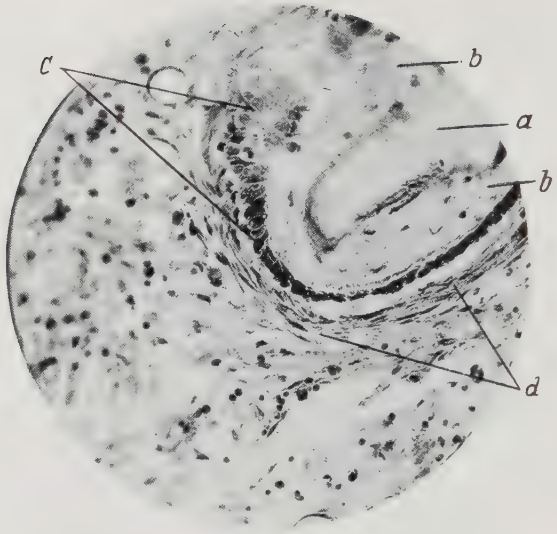


Abb. 4. Mikr. Bild eines Spongiosabälkchens 8 Tg. nach der Transpl. St. Vergr.
a) Ursprüngliches Spongiosabälkchen vollkommen der Nekrose verfallen b) neu apponierte Knochensubstanz c) Osteoblastensaum d) Hülle von jungen Bindegewebszellen, die die Transplantate umschließt.

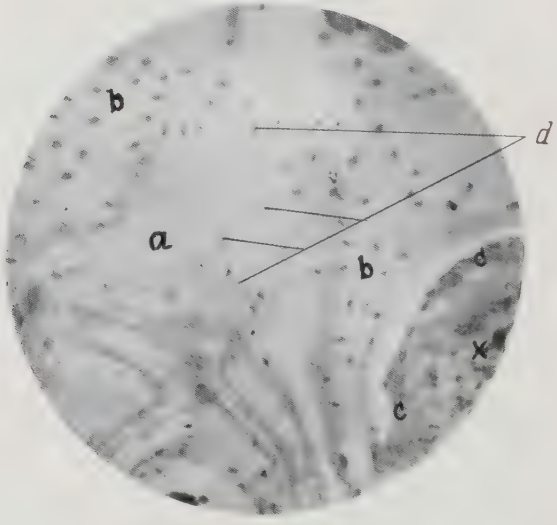


Abb. 5. Mikr. Bild eines in Umbau befindlichen Spongiosabälkchens 8 Tage nach der Transpl. Schleichender Ersatz. St. Vergr.
a) nekrotische Knochensubstanz b) lebender, neugebildeter Knochen c) Osteoblastenbelag d) Eindringen von Zellen des neugebildeten Knochens in die nekrotische Knochensubstanz (a). Keine scharfe Grenze zwischen lebendem und totem Knochen x) Knochenmark.

durch verwischt, daß aus der kernhaltigen Auflagerungsschicht vereinzelte Zellen in das tote Bälkchen vorgeschoben sind und in diesem Fall auch eine stärker mit Haematoxylin färbbare Schicht der Zwischensubstanz dem toten und dem lebenden Knochen angehört. Es handelt sich dabei um den Modus des sogenannten „schleichenden Ersatzes" (Abb. 5). An manchen Stellen haften den abgestorbenen Knochenbälkchen Riesenzellen (Osteoklasten) in zerstörender Tätigkeit an. Zwischen den Knochenbälkchen gegen die Peripherie zu, liegt viel fetthaltiges Knochenmark, das sich von dem des Wirts nicht deutlich unterscheiden läßt. Nach dem Zentrum der Transplantationsstelle zu ist das vorhandene Mark zugrunde gegangen und zum größten Teil von spindel- oder rundzelligem jungem Gewebe durchsetzt (Abb. 4). Aus der Tatsache, daß sich im Zentrum des Transplantationsgebietes totes, an der Peripherie dagegen fast normal aussehendes Knochenmark findet und aus dem vorigen Befund (4 Tage) darf mit größter Wahrscheinlichkeit der Schluß gezogen werden, daß das mitüberpflanzte Mark zugrunde geht und von der Peripherie nach dem Zentrum zu vom Wirt aus ersetzt wird. Vom Mark und Endost des Wirts aus wächst junges Gewebe, das zwischen die transplantierten Spongiosastückchen eindringt und dessen Zellen sich zu Osteoblasten umwandeln. Ein Teil dieser Osteoblasten umsäumt die Transplantatbälkchen und lagert hier neuen Knochen an, andere bilden Netze von jungem, osteophytartigem Knochen neu, der stellenweise die Transplantatbälkchen verbindet (Abb. 6). Das ist besonders deutlich in der Nähe der Corticalis zu sehen, wo die vom Bindegewebe der Knochenränder (Endost und Inhalt der Havers'schen Kanäle) ausgehende Wucherung eine breite Lage von solchem Knochen entstehen läßt. Die Cambiumschicht des Periosts ist in der Umgebung des Defektes durch Zellwucherung stark verdickt. Von hier aus wächst junges Binde-

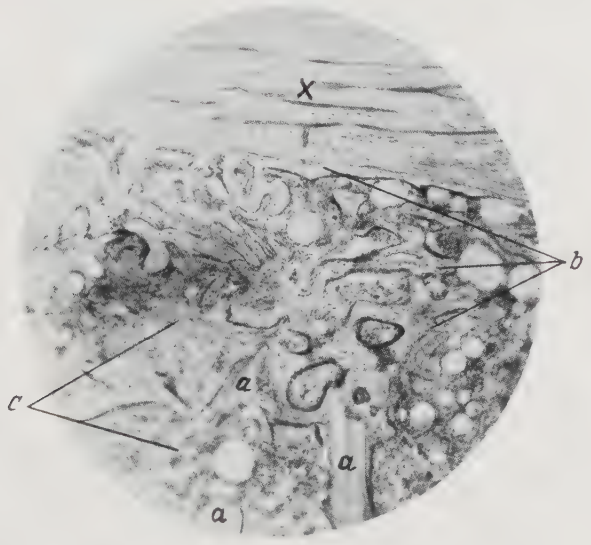


Abb. 6. Präparat 8 Tg. n. d. Transpl., schw. Vergr. Das Bild stammt aus der Nähe des Corticaldefektes.
a) ursprüngliche, nekrot. Transplantatstückchen mit neu appon. Knochen b) osteophytartige endostale Knochenneubildung c) fibröses Mark x) Corticalis.

gewebe in die Lücke hinein, während sich an den Rändern des Defektes und auf der benachbarten äußeren Fläche der Corticalis Auflagerungen von jungem Knochen gebildet haben. Stellenweise finden sich in der

Cambiumschicht kleine Bezirke von atypischem Knorpel. Die Frage, ob die den Spongiosabälkchen anhaftenden Endostzellen am Leben bleiben oder ob auch sie, wie das Mark und die Knochensubstanz, zugrundegegangen sind, läßt sich hier nicht eindeutig entscheiden. Allerdings liefert auch dieser histologische Befund keinen positiven Beweis dafür, daß sie am Leben bleiben. Jedenfalls ist auf den abgestorbenen Knochenbälkchen keine eigene färbbare oder nicht färbbare Bindegewebsschicht abzugrenzen und das reichliche narbige Bindegewebe, welches das Transplantat um- und durchzieht, steht deutlich in Zusammenhang mit dem Bindegewebsapparat des Wirtknochens.

14 Tage altes Präparat (junge Kaninchen Nr. 7 und 28).

Die Lücke überbrückt spongiöser, geflechtartiger, deutlich vom Periost und Endost ausgehender Callus, der etwas in die Markhöhle hineinragt (Abb. 25). Von einer subperiostalen Knochenauflagerung in der Umgebung des Defektes, wie bei dem vorhergehenden Präparat, sind hier nur ganz geringe Spuren zu erkennen, die von starker lacunärer Resorption ergriffen sind. In der Markhöhle finden sich nur noch einige abgestorbene Transplantatbälkchen, während ein großer Teil des knöchernen Transplantats verschwunden ist. Sie zeigen keine Färbbarkeit der Kerne, aber starke lacunäre Resorption und gleichzeitig appostionelle Knochenneubildung (Abb. 7). Auffallend ist hier, daß der Abbau an diesen Transplantatbälkchen den Anbauvorgängen gegenüber stark im Vordergrund steht.

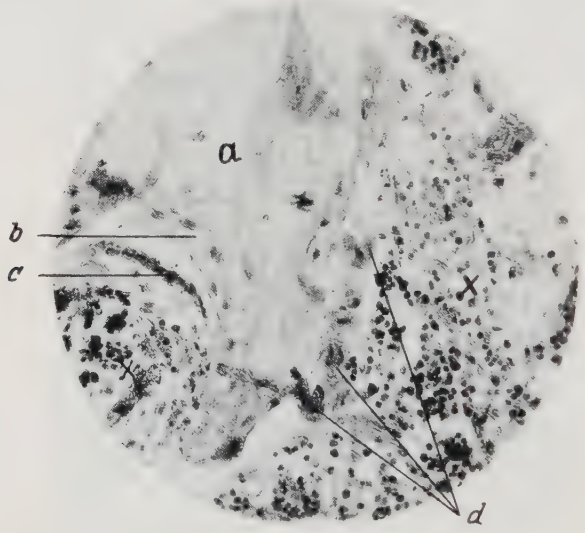


Abb. 7. Ein Spongiosabälkchen 14 Tage nach der Transpl., st. Vergr. a) nekrotische Knochensubstanz mit schattenartig erkennbaren, leeren Knochenhöhlen b) appositionelle Knochenneubildung c) Osteoblasten d) Osteoklasten x) fast vollkommen ersetztes Knochenmark.

Das die Markhöhle füllende Knochenmark ist teils normales, blutbildendes, fetthaltiges, teils etwas zellarmes, faseriges gefäßreiches Mark. Spuren von nekrotischem Mark sind nirgends zu beobachten und das hier vorhandene Mark ist als bereits vom Wirt ersetzt zu betrachten. An der Grenze zwischen dem den Defekt überbrückenden Callusgewebe und dem Knochenmark ist eine Reihe von Osteoklasten, von denen sowohl hier verstreut liegende Transplantatteile, wie auch neugebildete Knochensubstanz stark resorbiert werden. Innerhalb des Callus liegen vereinzelte tote

Knochenbälkchen (Abb. 8), die ohne Zweifel vom Transplantat stammen. Aber ihr Zusammenhang ist aufgehoben und sie sind durch neugebildete Knochensubstanz miteinander verbunden. An den Stellen, wo sie nicht von neuer Knochensubstanz umschlossen sind, zeigen sie lacunäre Resorption.

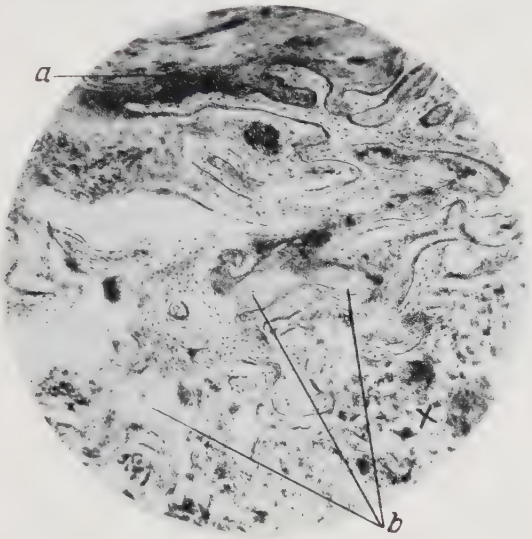


Abb. 8. Mikr. Bild aus dem den Corticalisdefekt überbrückenden Callus. 14 Tage nach der Transpl. Schw. Vergr.
a) parossales Bindegewebe b) nekrotische, in den Callus hineinverschobene Transplantatbälkchen x) Knochenmark.

Die Tatsache, daß der Hauptteil des Transplantats nicht in der Markhöhle vorhanden ist, läßt sich mit großer Wahrscheinlichkeit daraus erklären, daß ein großer Abschnitt der Spongiosabälkchen gegen die Lücke zu verschoben und in das Callusgewebe eingebaut ist. Es ist aber auch sehr leicht möglich, daß ein Teil der Transplantatbälkchen völlig resorbiert worden ist. Die Möglichkeit, daß die Transplantatbälkchen durch die Lücke aus dem Transplantationsgebiet ganz herausgetreten sind, ist unwahrscheinlich, da in den benachbarten Weichteilen keinerlei Spuren von Spongiosastückchen zu sehen sind.

18 Tage altes Präparat (Kaninchen Nr. 3 und 13).

Der Corticalisdefekt ist von neugebildetem, geflechtartigen Callusgewebe völlig ausgefüllt, das in seinem Verlauf und seiner Ausdehnung weitgehend der vorher resezierten Corticalis gleicht. Die Tätigkeit des Periosts und des Endosts für die Callusbildung ist hier sehr deutlich zu erkennen. Subperiostal finden sich in der Umgebung des Defektes starke Auflagerungen einer spongiösen, geflechtartigen Knochensubstanz. Zwischen dem Callus und der benachbarten Muskulatur ist reichlich Granulationsgewebe vorhanden. In dem intermediären Abschnitt dieser Knochenneubildung ist ein Teil der Knochenbälkchen tot (Abb. 9), die so in den Callus eingeschlossene Transplantatstücke darstellen. Sie sind von neugebildetem Knochen umgeben; soweit dies nicht der Fall ist, zeigen sie lacunäre Resorptionserscheinungen. In der Tiefe, mitten in der Markhöhle, liegen vorwiegend tote Knochenbälkchen des Transplantats, die zum Teil nur mit jungem Bindegewebe überzogen sind, zum Teil eine von diesem ausgehende Apposition neuen Knochens zeigen. Die

Grenze zwischen der toten Knochensubstanz und dem neu angelagerten lebenden Knochen sind zum Teil scharf, zum Teil aber verschwommen (schleichender Ersatz). Überall, wo auf den abgestorbenen Knochenbälkchen keine Apposition von neuem Knochen vorhanden ist, wird die tote Knochensubstanz von zahlreichen Osteoklasten resorbiert. Zwischen den

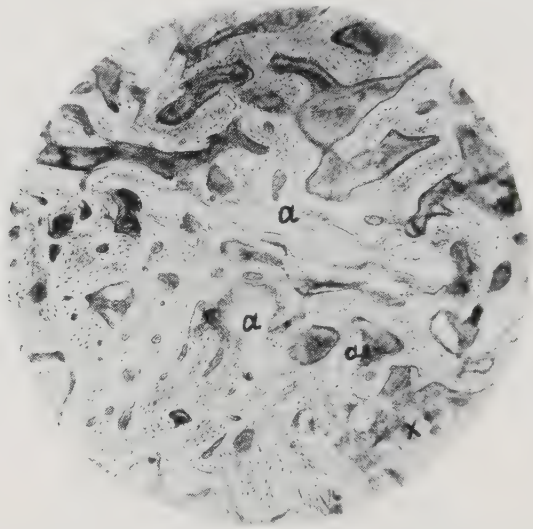


Abb. 9. Kallusgewebe 18 Tage nach der Transpl., schw. Vergr.
a) abgestorbene, in den Callus eingeschlossene Transplantatstückchen
x) Knochenmark.

Transplantatbälkchen findet sich größtenteils lebendes, fetthaltiges, blutbildendes Knochenmark, während nur noch ganz geringe Reste von abgestorbenem Mark zu erkennen sind. Ersteres darf mit großer Wahrscheinlichkeit als bereits vom Wirt aus ersetzt betrachtet werden. Auch hier stammt die Knochenneubildung, die den transplantierten Knochen ersetzt, augenscheinlich nur von den Geweben des Wirts.

24 Tage altes Präparat (junge Kaninchen Nr. 30 und 31).

Der Corticalisdefekt ist mit normalem Callus ausgefüllt, dessen Herkunft vom Periost und Endost deutlich zu erkennen ist. In der Umgebung des Defektes findet sich eine starke subperiostale Knochenauflagerung, die an manchen Stellen Resorptionserscheinungen zeigt. Stellenweise finden sich in dem Callusgewebe, besonders auf der der Markhöhle zugewandten Seite, kleinere oder größere, nicht immer scharf umschriebene Bezirke von nekrotischer Knochensubstanz, die durch fehlende oder wenigstens stark herabgesetzte Färbbarkeit ihrer Kerne gekennzeichnet sind. Diese kernlosen Knochenbezirke stellen Transplantatstücke dar, die in das Callusgewebe eingeschlossen sind und verschiedene Stadien ihres Umbaues zeigen (Abb. 10). Auf diesen nekrotischen Bruchstücken ist neuer Knochen angelagert mit typischen Osteoblastenbelägen. Zum Teil sind die Grenzen zwischen totem und neugebildetem Knochen scharf durch Kittlinien gekennzeichnet, zum Teil sind sie verschwommen (schleichender Ersatz). Stellenweise, soweit sie nicht von neuem Knochen umschlossen sind, zeigen die nekrotischen Transplantatstückchen lacunäre Resorption, so daß hier Anbau und Abbau Hand in Hand gehen. Die Markhöhle ist mit ge-

fäßreichem, fetthaltigem, blutbildendem Knochenmark gefüllt, in dem nur einzelne Transplantatbälkchen, und zwar nach dem Callus zu, sich fin-

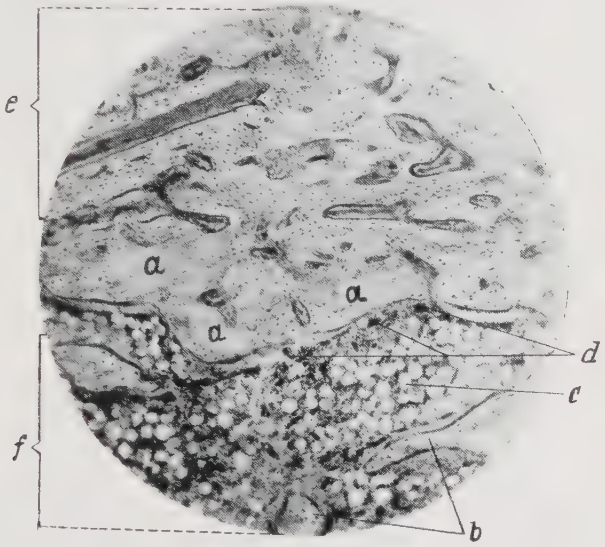


Abb. 10. 24 Tage altes Präparat. Schw. Vergr.
a) nekrotische Reste der in den Callus eingeschlossenen Transplantatstückchen b) vollkommen ersetzte Spongiosabälkchen c) regeneriertes normales, fetthaltiges Knochenmark d) Resorptionsstellen mit Riesenzellen e) Kallusgewebe f) Markhöhle.

den. Die in der Markhöhle liegenden Bruchstücke sind mit einer Schicht von Osteoblasten umsäumt und zum größten Teil durch neuen Knochen ersetzt, wobei die immer noch sichtbare alte Knochensubstanz in starker Resorption begriffen ist. Andere Knochenbälkchen sehen lebend aus, sie haben gut färbbare Kerne und intakte lamelläre Struktur; ringsherum tragen sie einen einfachen Saum von Osteoblasten. Sie sind sicher vollkommen umgebaut (Abb. 10). Die schon ersetzten Knochenbälkchen zeigen, wenn auch nicht starke, Resorptionserscheinungen, was dafür spricht, daß auch sie wieder langsam resorbiert werden.

28 Tage altes Präparat (junge Kaninchen Nr. 17 und 29).

Es findet sich eine vollkommene Wiederherstellung der Corticalislücke durch Callusgewebe, das vom Periost und Endost gebildet ist und stellenweise auch schon die Struktur der compakten Knochensubstanz fast erreicht hat. Auch hier zeigt sich starke subperiostale Knochenneubildung, die an manchen Stellen die Corticalis an Dicke übertrifft. In dem Callus sind hier nur vereinzelt kleine, tote Knochenbezirke als Reste der von ihm umschlossenen Transplantatbälkchen zu finden (Abb. 11). Der sie umgebende Knochen setzt sich teils mit scharfen, teils mit unklaren Grenzen von ihnen ab. Soweit die abgestorbenen Transplantatbälkchen freiliegen, finden sich Osteoklasten in starker resorbierender Tätigkeit (Abb. 25). Die Markhöhle füllt intaktes Fettmark. Vom Transplantat sind hier nur noch dürftige Reste in der Nähe des Callus zu finden, die fast völlig durch neuen Knochen ersetzt sind. Auch diese sind von lacunärer Resorption ergriffen. An anderen Stellen sind nur mehr Spuren der vorher vorhandenen Knochensubstanz zu erkennen, so daß der Schluß naheliegt, daß auch die bereits umgebauten Spongiosabälkchen der Resorption anheimfallen werden.

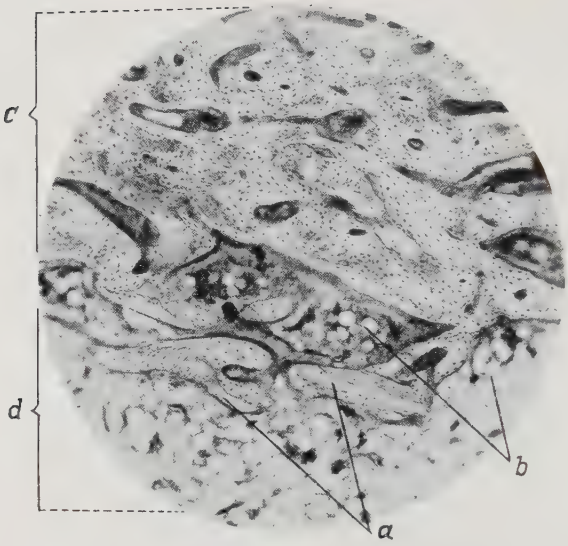


Abb. 11. Mikr. Bild eines 28 Tage alten Transpl. Schw. Vergr.
a) nekrotische Reste alter Knochensubstanz an noch nicht völlig umgebauten Spongiosabälkchen b) intaktes Knochenmark c) Callus d) Markhöhle.

32 Tage altes Präparat (Kaninchen Nr. 18 und 27).

Das Transplantat ist durch die ganze Dicke der Markhöhle erhalten. Den Defekt füllt ganz lockeres Callusgewebe aus (Abb. 12), das in seinem mittleren Abschnitt eine Menge von Transplantatstückchen einschließt. Es geht nach der Markhöhle zu continuierlich in das mehr zusammenhängende Transplantat über, welches aus toten Knochenbälkchen besteht, die

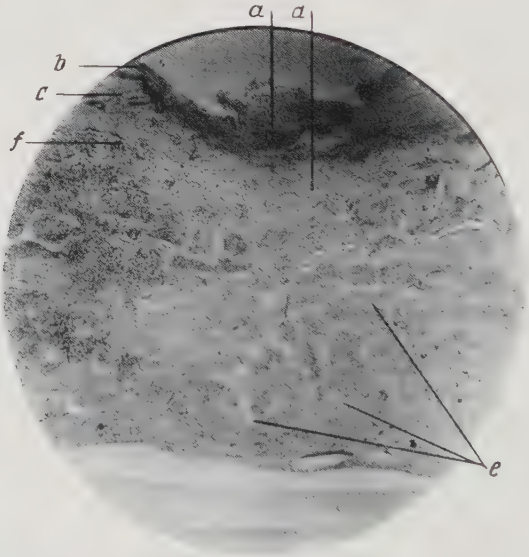


Abb. 12. Übergang von der Corticalis zum neugebildeten Callus am Defektrand 32 Tg. nach der Operation. Lupenvergr.
a) Weichteile b) Periost c) Corticalis d) Callus e) Transplantatbälkchen f) endostale Knochenneubildung x) Knochenmark.

in wechselnder Menge an ihrer Oberfläche von neugebildeter Knochensubstanz überzogen sind.
An der Grenze von Transplantat und Knochenmark des Wirts liegt stellenweise junges Bindegewebe mit vielen Blutgefäßen. An anderen Stellen gibt es Reste von totem Knochenmark. Soweit manche der Knochenbälkchen ganz aus lebendem Gewebe bestehen, sind sie offenbar nicht praeformierter Knochen, sondern vollständig ersetzte Transplantatbälkchen (Abb. 13). Denn an den Stellen, wo man diese findet, sind keine normalen Knochenbälkchen zu erwarten.

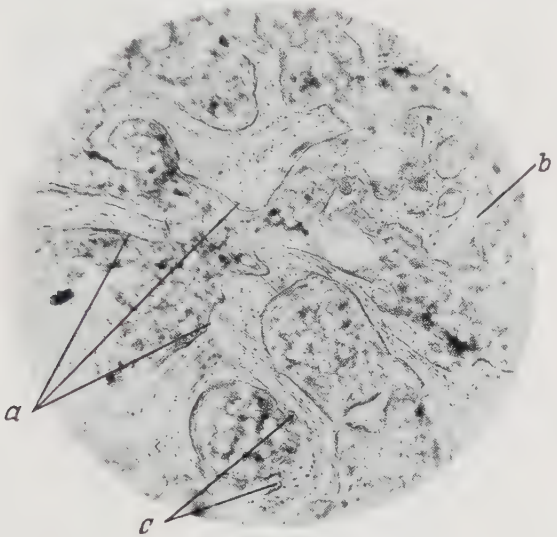


Abb. 13. 32 Tage altes Transpl. Schw. Vergr.
a) regenerierte Spongiosabälkchen b) nicht ersetzte, nekrotische alte Knochensubstanz c) Resorptionsstelle an einem bereits regenerierten Spongiosabälkchen.

An manchen Stellen zeigen die Transplantatbälkchen keine Apposition, sondern reichlich Osteoklasten, die eine lebhafte resorbierende Tätigkeit entfalten. An anderen Stellen laufen Resorption und Appostion nebeneinander her. Außer den noch erkennbaren Bälkchen sind auch ganz kleine Reste mit den Zeichen der fortschreitenden lacunären Resorption vorhanden. Zwischen den Transplantatbälkchen, besonders im Zentrum, findet sich jugendliches Bindegewebe, das die einzelnen Bruchstücke mit einer dünnen Hülle umgibt und gegen das umgebende Mark abgrenzt. In diesem jungen Gewebe sind an manchen Stellen Herde von geflechtartigem jungem Knochen neu entstanden. Das zwischen den Transplantatbälkchen vorhandene Mark ist teils fibrös, teils aber fetthaltiges blutbildendes Knochenmark. Die in dem Callus eingeschlossenen Transplantatbälkchen zeigen das gleiche Bild, sie sind nekrotisch und von neu angelagertem Knochen umgeben. Auch hier sind die Grenzen zwischen altem und neuem Knochen stellenweise scharf, stellenweise verschwommen.

46 Tage altes Präparat (Kaninchen Nr. 10 und 20).

Das Übersichtsbild zeigt bei den beiden Präparaten eine gerade Vereinigung der beiden Stümpfe an der Stelle der vorher resezierten Corticalis durch Callusgewebe, das fast die Struktur der normalen Compakta erreicht hat, und die Wiederherstellung einer intakten Markhöhle, in der eine Menge Knochenbälkchen verstreut liegen. Subperiostal finden sich in

Abb. 14. Röntgenbild des R. Femur, aufgenommen sofort nach der Operation, circuläre Resektion der Corticalis, Fixierung mit Lane'scher Platte.

Abb. 15. Röntgenbild des gleichen Femur wie in Abb. 14, 46 Tage später. Die Knochenlücke ist mit neugebildetem Knochen ausgefüllt, der eine deutlich ausgebildete Corticalis besitzt. Die Corticalis trägt an der der Platte entgegengesetzten Seite einen exostosenförmigen Buckel.

der Umgebung des Operationsgebietes starke Auflagerungen von neugebildetem Knochengewebe. Die Markfläche des Callus ist verhältnismäßig glatt. An ganz vereinzelten Stellen sind kleine nekrotische Bezirke von Knochensubstanz in den Callus eingeschlossen, die Reste von transplantierten Spongiosabälkchen darstellen. Im allgemeinen spielen sich hier die gleichen Vorgänge wie bei der gewöhnlichen Frakturheilung ab. Die Markhöhle füllt weniger fibriöses, mehr blutbildendes, gefäßreiches Knochenmark. Die in ihm verteilten Transplantatstückchen sind klein und völlig ersetzt (Abb. 16) und nur einige wenige größere Bälkchen zeigen noch ganz kleine nekrotische Stellen, d. h. sie befinden sich in einem Zwischenstadium ihres Umbaues (Abb. 17).

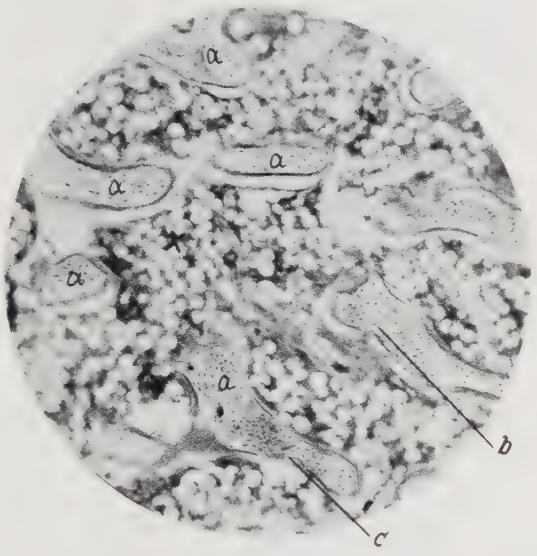


Abb. 16. In der Markhöhle liegende Spongiosabälkchen 46 Tage nach der Transplantation, schw. Vergr.
a) vollkommen regenerierte Spongiosabälkchen b) kleiner Rest nekrotischer Knochensubstanz (cf Abb. 17) c) Resorption eines bereits regenerierten Spongiosabälkchens (cf Abb. 26) x) intaktes Knochenmark.

Hier beherrschen die Abbauvorgänge vollkommen das Bild. Der gewöhnliche Osteoblastensaum, den man an den vorhergehenden Präparaten zu sehen gewohnt war, ist nicht vorhanden. Stellenweise und nur auf kurze Strecken tragen die schon ersetzten Knochenbälkchen eine einfache bzw. mehrfache Schicht von Osteoblasten, die in ihrer Anordnung und ihrer Gestalt nicht die gewöhnliche Regelmäßigkeit zeigen und sich von der Knochensubstanz oft nicht scharf absetzen. An manchen Bälkchen fehlen sie überhaupt. Überall haften den Knochenbälkchen Riesenzellen an in starker resorbierender Tätigkeit (Abb. 17 u. 18). Eine große Anzahl von Knochenbälkchen haben ihre normale Struktur verloren, die Grundsubstanz ist locker und stellenweise ganz aufgelöst (Abb. 18). Nur vereinzelte größere Bälkchen haben noch immer ihre normale Struktur beibehalten, zeigen aber ebenso starke lacunäre Resorption (Abb. 26). Es ist nicht zu erwarten, daß diese Knochenbälkchen länger bestehen bleiben.

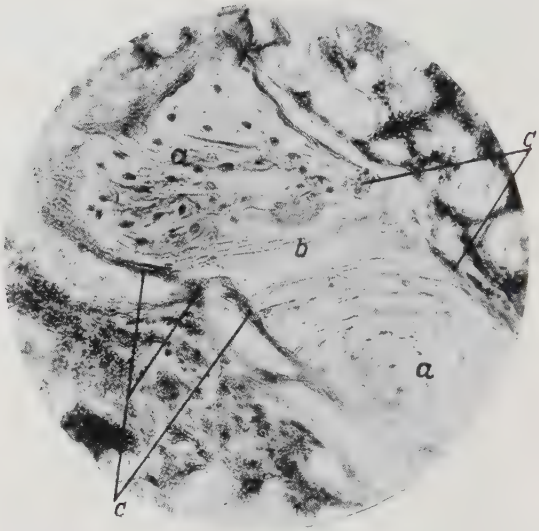


Abb. 17. Derselbe Schnitt wie Abb. 16. Das mit b) bezeichnete Bälkchen in starker Vergr.
a) regenerierte lebende Knochensubstanz b) nekrotische Knochensubstanz, die durch Osteoklasten c) resorbiert wird.

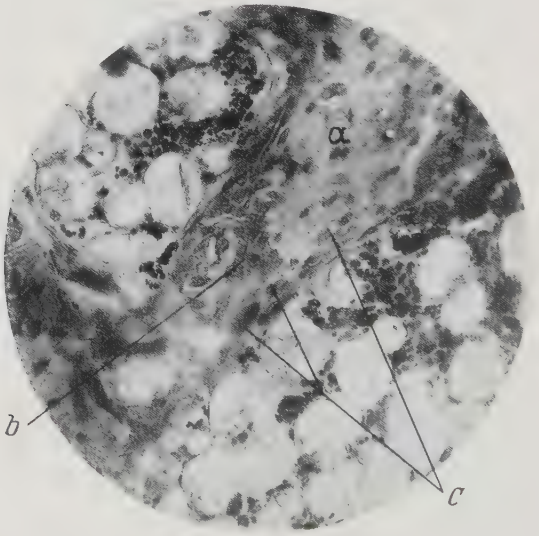


Abb. 18. Umgebautes Spongiosabälkchen von starker Resorption ergriffen, 46 Tage nach der Transpl. St. Vergr.
a) intakte b) aufgelöste Grundsubstanz c) Osteoklasten.

Kontrollen.

14 Tage altes Präparat (Kaninchen Nr. 37).

An beiden Rändern des Corticaldefektes ist vom Periost und Endost reichlich Callusgewebe gebildet, das die Defekträndern überragt und in die

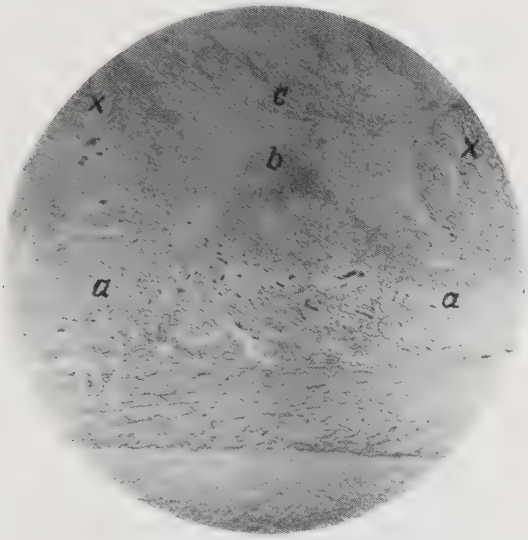


Abb. 19. Kontrollpräparat 14 Tage nach der Operation. Längsschnitt durch den Corticalisdefekt, Lupenvergr.
a) reichlich vom Endost und Mark ausgehende Knochenneubildung b) junges Bindegewebe c) Muskulatur x) von den Defekträndern vorspringendes Callusgewebe, das die Lücke einengt.

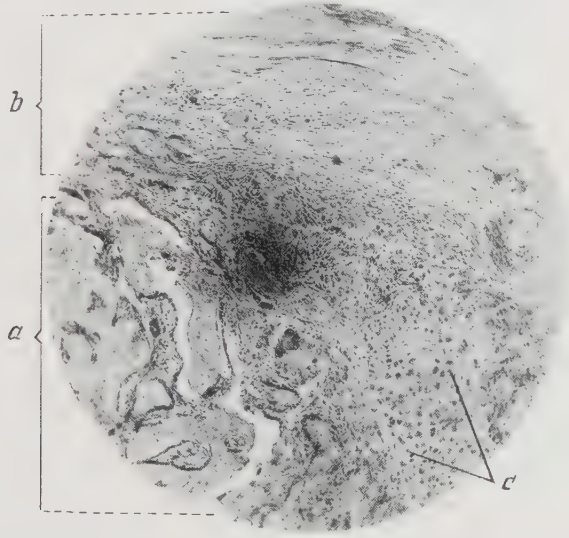


Abb. 20. Derselbe Schnitt wie Abb. 19 mit schw. Vergr. Defektrand.
a) Callusgewebe b) aus dem Periost und parossalen Bindegewebe auswucherndes junges Gewebe c) Umwandlung des jungen Bindegewebes zu knorpeliger Substanz.

Markhöhle vorspringt, in der Mitte jedoch noch eine Lücke frei von Callus läßt. Von dem Endost der dem Defekt gegenüberliegenden Corticalis und dem Mark wuchert junges Gewebe, aus dem osteophytartiger Knochen entsteht. Die restliche Lücke füllt junges, gefäßhaltiges Bindegewebe, das aus dem gewucherten Periost und vielleicht auch von dem gereizten intermukulären Bindegewebe stammt. An der Grenze dieses Bindegewebes gegen den in die Lücke hineinragenden Callus liegt stellenweise ein eigenartiges Gewebe, das wahrscheinlich eine Art unreifen Knorpels darstellt. Herde von solchem Gewebe sind auch in der Markhöhle zu sehen, die im übrigen von faserigem Mark erfüllt ist.

24 Tage altes Präparat (Kaninchen Nr. 34).

Von beiden Rändern des Defektes geht eine deutlich vom Periost und Endost kommende Callusbildung aus, die fast die Dicke der normalen Corticalis erreicht hat und etwas gegen die Markhöhle zu geneigt ist. In der Mitte aber besteht immer noch eine Lücke, die von narbigem Bindegewebe erfüllt ist. In der Markhöhle findet sich intaktes Knochenmark.

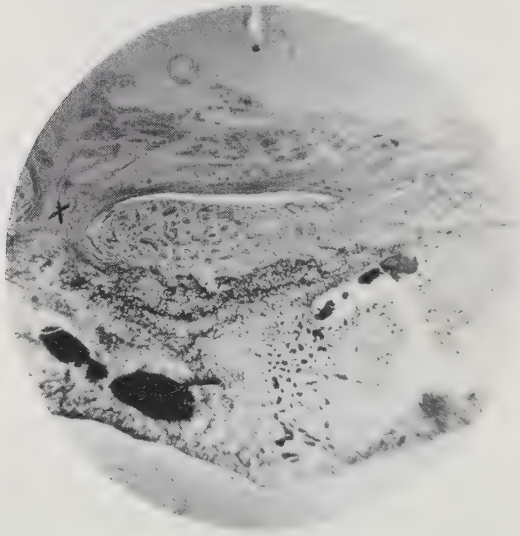


Abb. 21. Kontrollpräparat 24 Tage nach der Operation. Längsschnitt durch den Corticalisdefekt. Lupenvergr. Die noch vorhandene Lücke x füllt narbiges Bindegewebe.

32 Tage altes Präparat (Kaninchen Nr. 33).

Dieses Präparat zeigt fast das gleiche Bild wie das vorhergehende. Die Überbrückung des Defektes ist weiter fortgeschritten, so daß die Lücke bis auf einen schmalen Spalt verschwunden ist.

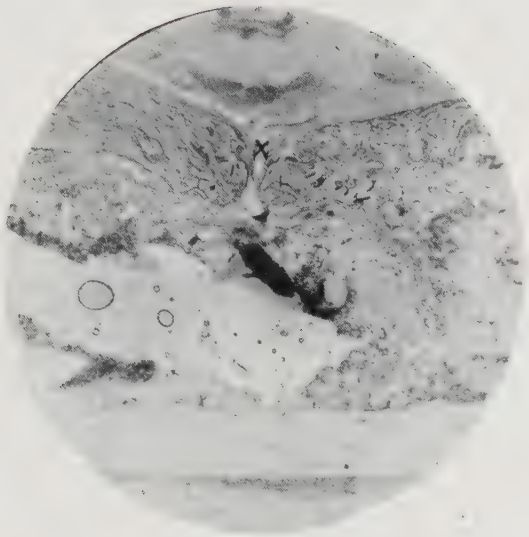


Abb. 22. Kontrollpräparat 32 Tage nach der Operation. Längsschnitt. Lupenvergr. Der Defekt ist fast vollkommen überbrückt bis auf eine schmale Spalte x.

Besprechung der Ergebnisse der I. Versuchsreihe.

Bei der Durchsicht der mikroskopischen Befunde unserer einzelnen, zur I. Versuchsreihe gehörenden Präparate fällt ohne weiteres auf, daß die von den jungen Kaninchen stammenden Befunde (14, 24, 28 Tage) sich nicht in den durch die übrigen Untersuchungsstadien gegebenen Gang der Entwicklung einfügen, sondern ein ungewöhnlich rasches Fortschreiten aller hier sichtbaren Vorgänge erkennen lassen, das selbst den folgenden, wieder von älteren Tieren stammenden Entwicklungsstadien weit voraus eilt. Obwohl dieser Unterschied nicht durch eine qualitative Änderung der sich hier abspielenden Vorgänge bedingt ist, wollen wir bei der Besprechung der Präparate diese Befunde doch nicht von vorne herein im Rahmen der übrigen berücksichtigen, sondern uns vorbehalten sie gesondert zu betrachten, wenigstens soweit als sie von den übrigen abweichen und dann erst mit den, von den erwachsenen Tieren stammenden, Befundergebnissen vergleichen.

Suchen wir uns also zunächst an Hand der mikroskopischen Befunde der von den erwachsenen Tieren stammenden Präparate ein klares Bild von den Vorgängen zu machen, die sich bei der Einheilung der transplantierten Spongiosa abspielen, so ergibt sich folgendes:

Die Frage, ob die transplantierte Knochensubstanz am Leben bleibt oder nicht, ist für unsere Versuche durch die histologischen Befunde ganz klar beantwortet. Der größte Teil der Knochenzellen ist, wie aus der fehlenden oder stark herabgesetzten Färbbarkeit der Zellkerne zu ersehen ist, schon nach 4 Tagen zugrunde gegangen. Noch färbbare, allerdings pyknotische Kerne besitzende Knochenzellen finden sich vor allem im Zentrum der einzelnen Bälkchen. Im Verlauf der weiteren Entwicklung verlieren auch diese Zellen ihre färbbaren Kerne und nach 18 Tagen ist die alte Knochensubstanz vollkommen kernlos und weist nur mehr leere Knochenhöhlen auf. Der Schwund der Knochenzellen beginnt, wie aus dem Vergleich der aufeinander folgenden Untersuchungsstadien hervorgeht, an der Peripherie der einzelnen Transplantatbälkchen und schreitet von hier gegen das Zentrum zu fort, wie es Axhausen beschrieben hat. Von einem Überleben einzelner Teile der alten Knochensubstanz oder wenigstens einzelner Knochenzellen konnten wir uns in unseren Befunden nicht überzeugen; auch eine Erholung derjenigen Zellen, deren Kerne eine mehr oder weniger stark herabgesetzte Färbbarkeit aufweisen, ist nirgends zu beobachten. Deshalb halten wir auch die von einigen Autoren (David, Matti) vertretene Meinung, daß die Herabsetzung der Kernfärbbarkeit ein reversibler Vorgang sei, nicht für zurecht bestehend, wenigstens ist in unseren Präparaten nichts derartiges zu finden.

Was das mitverpflanzte Mark anbelangt, so führen uns die histologischen Befunde unserer Präparate — besonders klar sprechen dafür das 4 und 8 Tage alte Transplantat — entgegen der Ansicht vieler Autoren (Axhausen, Lexer, Willich u. a.) zu dem Schluß, daß es wie das Knochengewebe abstirbt, obwohl die bei unseren Versuchen gegebenen Bedingungen im Sinn der allgemeinen Lehre von den freien Transplantationen als denkbar günstig angesehen werden müssen. Bei den in Betracht kommenden Präparaten finden wir zwischen den Transplantatbälkchen, soweit diese Zwischenräume nicht von gewuchertem Bindegewebe durchsetzt sind, das mittransplantierte Mark zum größten Teil vollkommen nekrotisch, das übrige in Degeneration begriffen. Die Abgrenzung der Transplantationsstelle gegen das Mark des Wirts durch eine bindegewebige Schicht, die schon bei dem 4 Tage alten Präparat deutlich erkennbar ist, läßt keine Verwischung des Bildes zu. Die älteren Befunde sprechen ganz im gleichen Sinn, sodaß mit Sicherheit anzunehmen ist, daß auch das mitverpflanzte Mark zugrunde geht.

Sowohl das abgestorbene Knochengewebe wie das Mark werden

durch neue Elemente ersetzt. Der Umbau der Knochenbälkchen setzt frühzeitig ein. Schon in dem 4 Tage alten Präparat zeigen die mit dem osteoblastischen Gewebe in Berührung stehenden Knochenbälkchen eine deutliche schmale Apposition und 8 Tage nach der Opera-

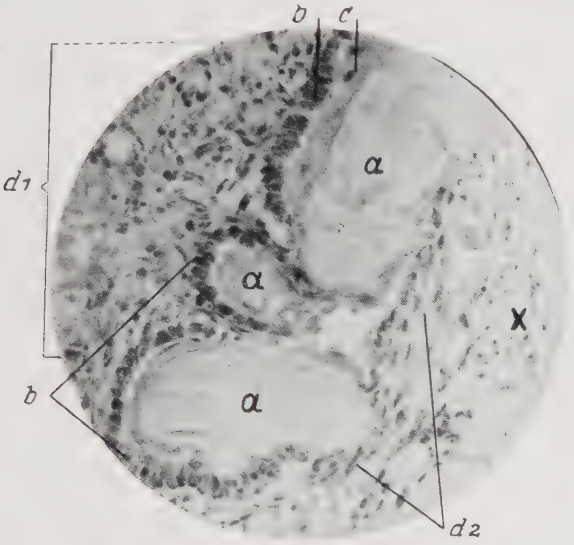


Abb. 23. Transplantatbälkchen an der Grenze des Transpl.-Gebietes, 4 Tage altes Präp., st. Vergr.
a) Spongiosabälkchen mit leeren Knochenhöhlen b) mehrschichtige Osteoblastenbeläge c) neu angelagerter Osteoidsaum d 1) junges Bindegewebe, vom Mark des Wirts ausgehend, das die Transplantate umhüllt d²). Man beachte den engen Zusammenhang zwischen den Osteoblastenbelägen und den jungen Bindegewebszellen des gewucherten Wirtmarks. Ferner, daß die Osteoblasten den Knochenbälkchen unverkennbar auf der Seite des Wirtmarks anhaften. x) Zugrundegehendes Transplantatmark.

tion ist bereits reichlich apponierter Knochen vorhanden (Abb. 4); nach 18 Tagen ist ein großer Teil des Transplantates ersetzt und der Umbau ist nach 32 Tagen soweit fortgeschritten, daß eine ganze Menge der Spongiosabälkchen regeneriert ist (Abb. 13). Bei dem 46 Tage alten Präparat mit ringförmiger Resektion der Corticalis ist der Ersatz der transplantierten Knochensubstanz, abgesehen von verschwindend kleinen Resten, vollkommen abgeschlossen (Abb. 16).

Das abgestorbene, mitverpflanzte Mark wird von der Peripherie gegen das Zentrum zu durch Fasermark ersetzt, wie schon die Befunde von 4 und 8 Tagen zeigen, das sich wieder in normales fetthaltiges, blutbildendes Knochenmark umwandelt; dies zeigt sich nach 14 Tagen und ist nach 46 Tagen soweit fortgeschritten, daß die Markhöhle wieder von ganz normalem Knochenmark erfüllt ist.

Wenn wir nun die Frage nach den Quellen der osteoblastischen Elemente aufwerfen, die den Umbau des Transplantats besorgen,

so kann in unseren histologischen Befunden kein Zweifel darüber bestehen, daß diese nur vom Wirt stammen können. Daß die Knochensubstanz und das mitverpflanzte Mark zugrunde gehen, ist, wie bereits begründet wurde, bei unseren Befunden einwandfrei erwiesen. Zu überlegen wäre hier also noch, ob die den Spongiosabälkchen anhaftenden Endostzellen am Leben bleiben und proliferationsfähige Elemente darstellen können. Das mikroskopische Bild der beiden jüngsten Präparate (4 und 8 Tage, vor allem aber das erstere), läßt eine solche Annahme als nicht wahrscheinlich erscheinen. Wir legen dabei besonders großes Gewicht auf diese beiden Präparate, da sie vor allem Verhältnisse bieten, auf Grund deren eine Entscheidung dieser Frage möglich wäre: denn bei den älteren Versuchen ist die Neubildung soweit fortgeschritten, daß man eine etwaige Leistung des Transplantats nicht mehr von der des Wirts abgrenzen könnte. Bei dem 4 Tage alten Transplantat finden wir bei der histologischen Untersuchung, daß vom Mark und Endost des Lagers, ferner durch die Lücke vom Periost ausgehend, junges Bindegewebe wuchert, das von der Peripherie nach dem Zentrum der Transplantationsstelle zu vordringt und einen Teil der Transplantatbälkchen umschließt (Abb. 1). Die Knochenbälkchen, die bereits von diesem mesenchymalen Gewebe umschlossen sind, tragen eine Schicht von kräftigen Osteoblasten, die an manchen Stellen schon zu einer beginnenden appositionellen Knochenneubildung geführt haben (Abb. 23). Hier ist anzunehmen, daß die Osteoblasten eine Umwandlung der Zellen dieses jungen Gewebes darstellen und nicht von einer Wucherung der Endostzellen des Transplantates selbst stammen; denn nur diejenigen Knochenbälkchen besitzen Osteoblasten, die an der Peripherie liegen und von dem vom Wirt ausgehenden jungen Bindegewebe umschlossen sind; ferner steht hier der Osteoblastenbelag in so engem Konnex mit der Bindegewebswucherung, daß auch ein genetischer Zusammenhang angenommen werden muß. Vor allem aber ist zu beachten, daß die vorwiegend im Zentrum liegenden Transplantatbälkchen, die nicht in Berührung mit dem jungen Bindegewebe stehen, keine Osteoblastensäume tragen und auch mit Sicherheit keine Endostschicht erkennen lassen (Abb. 2). Das 8 Tage alte Präparat zeigt die gleichen Vorgänge in weiterer Entwicklung. Während alle Knochenbälkchen, die von der vom Mark, Endost und Periost des Wirts ausgehenden Bindegewebswucherung umhüllt sind, eine breite Schicht von neu angelagertem Knochen aufweisen und durch Osteoidgewebe stellenweise miteinander verbunden sind, finden wir im Zentrum des Transplantationsgebietes und zwar an den Stellen, die nicht von diesem Bindegewebe durchdrungen sind,

Knochenbälkchen, die überhaupt keine Osteoblastenschicht tragen. Nach all dem ist es sehr wahrscheinlich, daß auch die Endostzellen zugrunde gegangen sind; wenigstens ist in unseren Präparaten kein positiver Beweis für das Gegenteil zu sehen, sondern alles deutet darauf hin, daß die Neubildungsvorgänge nur von den knochenbildenden Elementen des Wirts ausgehen. Das gilt selbstverständlich auch für das abgestorbene mitverpflanzte Mark, dessen Ersatz ebenfalls vom Wirt aus erfolgt, jedoch nicht derart, daß einfach das Mark des Wirts in das Transplantat hereindringt, denn dies verhindert die bindegewebige Abgrenzung des Transplantats gegen das Mark des Wirts, sondern das Mark wird gleichzeitig mit dem Umbau der Knochensubstanz von dem in das Transplantat hereinwachsenden jugendlichen Bindegewebe durchsetzt, das so das Fasermark darstellt und aus dem dann durch eine Umwandlung seiner mesenchymalen Zellen das normale blutbildende Knochenmark entsteht.

An dem Ersatz des Transplantats beteiligen sich also sowohl das Mark und Endost mit dem Inhalt der Havers'schen Kanälchen, wie auch das Periost des Wirts (Abb. 6, 24). Es ist jedoch bei unseren Präparaten nicht möglich, quantitativ die Leistungen dieser einzelnen Faktoren zu trennen, wenn wir auch eine lebhaftere Beteiligung des Endosts feststellen zu können glauben.

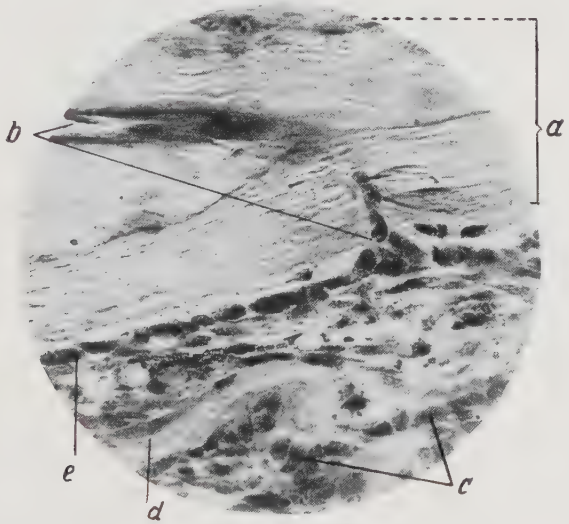


Abb. 24. 8 Tage altes Präparat. St. Vergr.
a) Corticalis b) Zellwucherung des Inhalts eines Haver'schen Kanals c) Osteoblasten, die neue Knochenbälkchen d) bilden e) Endostschicht.

Wenn wir jetzt bei unseren mikroskopischen Befunden die verschiedenen Bilder, die sich uns beim Umbau der transplantierten

Knochensubstanz bieten, betrachten, so treten uns zwei deutlich von einander zu unterscheidende Formen des Ersatzes entgegen. Diese sind 1. die in Apposition und Resorption bestehende und nach Axhausen, Josselin de Jong u. a. ausschließlich vorkommende Umbauart (Abb. 4, 7) und 2. der von Barth und Marchand beschriebene Modus des sog. „schleichenden Ersatzes“ (Abb. 5). Die mit Apposition und Resorption verbundene Art des Umbaus tritt auch in unserem Fall in der gewohnten Weise in Erscheinung. Auf den abgestorbenen Knochenbälkchen wird von den Osteoblasten neuer Knochen angelagert. Dieser war, wie schon erwähnt, 4 Tage nach der Operation an einigen und nach 8 Tagen an den meisten Knochenbälkchen und hier sogar reichlich zu beobachten. Der neu apponierte Knochen ist gegen die alten Knochensubstanz, abgesehen von dem durch Bau und Färbbarkeit der Zwischensubstanz bedingten Unterschied, durch eine scharfe, mit Hämotoxylin stark gefärbte Linie abgesetzt. An den freien Rändern der Knochenbälkchen, d. h. an den Stellen ihrer Oberfläche, wo sie noch keine Apposition bzw. Osteoblastenbeläge aufweisen, erscheinen Osteoklasten, die durch lacunäre Resorption die alte Knochensubstanz auflösen (Abb. 7, 25).

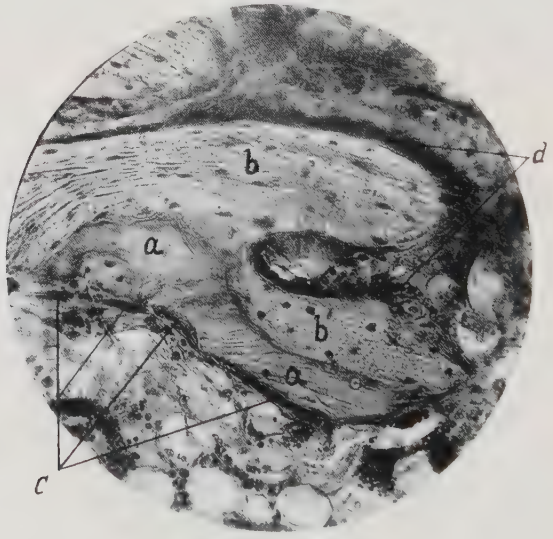


Abb. 25. Derselbe Schnitt wie Abb. 11 in st. Vergr. Noch nicht abgeschlossener Umbau eines Spongiosabälkchens.
a) nekrotische b) lebende, bereits regenerierte Knochensubstanz c) Osteoklasten, die den toten Knochen auflösen d) Osteoblasten.

Durch die anbauende Tätigkeit der Osteoblasten und die abbauende der Osteoklasten erfolgt in den älteren Präparaten der Umbau der transplantierten Knochensubstanz. Im Gegensatz zu

Axhausen können wir bei unseren Präparaten beobachten, daß die Resorption erst in einem gewissen Abstand nach der Apposition eintritt, da wir in unserem jüngsten Präparat zwar schon Knochenanlagerung, aber noch keinerlei Resorptionserscheinungen finden und erst das 8 Tage alte Präparat neben der hier bereits reichlich vorhandenen Apposition eine beginnende lacunäre Resorption erkennen läßt.

Den als „schleichenden Ersatz" bezeichneten Modus, den wir bereits in dem Befund des 8 Tage alten Präparates beschrieben haben, können wir, abgesehen von dem jüngsten Präparat, in allen übrigen feststellen. Es entstehen dabei Bilder, die tatsächlich den Eindruck erwecken, als ob, wie Barth und Marchand dies erklären, die tote Knochensubstanz von dem unregelmäßig und ohne scharfe Grenze in sie hinein vordringenden neuen Knochen aufgelöst werde (Abb. 5). Immerhin sind in diesem Fall keine Osteoklasten zu beobachten und der Umbau des abgestorbenen Knochens kommt bei dieser Art des Ersatzes ohne ihre Hilfe zustande. Diese beiden Arten des Ersatzes kommen in unseren Präparaten nebeneinander vor, ja, sind sogar an ein und demselben Bälkchen zu finden, wenn auch der mit Apposition und Resorption einhergehende Modus des Ersatzes im Vordergrund steht. Dafür, daß einmal die eine, einmal die andere Art des Umbaus in Erscheinung tritt, können wir auf Grund unserer Befunde keine Erklärung finden. Jedenfalls kann die Behauptung Lexers daß der Umbau des Transplantats unter günstigen Bedingungen auf dem Weg des „schleichenden Ersatzes", unter ungünstigen durch Resorption und Apposition erfolge, bei unseren Befunden nicht bestätigt werden, da beide Arten des Ersatzes im gleichen Präparat vorkommen, wo die Bedingungen doch ganz dieselben sein sollten.

Es ist zu erwähnen, daß der Umbau bei jeder Art des Ersatzes, sei es durch Apposition, sei es durch „schleichenden Ersatz", nicht ohne Rücksicht auf die Form des zu ersetzenden Knochenbälkchens vor sich geht und die knochenbildende Tätigkeit der Osteoblasten nicht unbegrenzt ist, sondern nur so lange sich entfalten kann, bis die alte Knochensubstanz verschwunden ist. Dadurch entstehen nicht plumpe Regenerate, sondern schmale, elegante, normale Form besitzende Spongiosabälkchen (Abb. 16). Würde man nun ohne Berücksichtigung der vorhergehenden Stadien des Ersatzes das mikroskopische Bild, das solche bereits vollkommen umgebaute Transplantatbälkchen bieten, wie sie zum Teil bei dem 32 Tage und durchweg bei dem 46 Tage alten Präparat zu finden sind, betrachten, so könnte man leicht dem Irrtum verfallen, daß es sich hier um die ursprünglichen,

am Leben gebliebenen Transplantatbälkchen handeln könne.

Nun scheint es uns am Platz mit einigen Worten auf die bisher noch nicht berücksichtigten Befunde von 14, 24 und 28 Tagen, die von den jungen Kaninchen stammen, einzugehen und auch sie zur Vervollständigung unseres Bildes von dem Einheilen der transplantierten Spongiosa heranzuziehen.

Um uns nicht in Einzelheiten zu verlieren und schon Erwähntes zu wiederholen, möchten wir nur zusammenfassend sagen, daß auch die sich hier abspielenden Vorgänge bezüglich der Einheilung der Spongiosa qualitativ in keiner Weise zu den anderen Befunden im Gegensatz stehen. Die transplantierte Spongiosa stirbt ab und wird in gleicher Weise, wie wir es oben sahen, ersetzt. Was jedoch auffällt und den Unterschied den anderen gegenüber ausmacht, ist das raschere Tempo, in dem alle Vorgänge hier ablaufen. Vergleichen wir z. B. die mikroskopischen Bilder, die das 14 und das 18 Tage alte Präparat bieten, so ist deutlich zu sehen, daß bei dem von 14 Tagen die in der Markhöhle liegenden Knochenbälkchen schon viel weiter umgebaut sind. Das Gleiche gilt auch von dem mitverpflanzten Mark, das hier bereits ersetzt und aus faserigem oder schon wieder aus blutbildendem Mark besteht, während bei dem 18 Tage alten Präparat sich immer noch Reste von nekrotischem Mark finden. Ferner sind bei diesem jungen Tier auch die Resorptionsvorgänge bedeutend stärker, worauf mit größter Wahrscheinlichkeit, abgesehen davon, daß eine Menge von Transplantatbälkchen in den Callus verschoben wurde, die Verminderung der Zahl der in der Markhöhle liegenden Knochenbälkchen zurückzuführen ist. Der Befund von 24 Tagen zeigt dem von 14 Tagen gegenüber einen dem Abstand entsprechenden Fortschritt, indem die Markhöhle von vollkommen normalem Mark erfüllt ist und die wenigen in ihm zu findenden Knochenbälkchen ganz oder fast ganz ersetzt sind. Die Resorption greift hier auch auf die bereits ersetzten Knochenbälkchen über, ein Vorgang, der bei dem Befund von 28 Tagen an den spärlich in dem intakten Mark vorhandenen, vollkommen ersetzten Knochenbälkchen noch stärker in Erscheinung tritt. Hiemit weist letzteres eine gewisse Ähnlichkeit mit dem Befund von 46 Tagen auf, insofern, als beide als Endstadien je einer Entwicklungsreihe zu betrachten sind, die einerseits durch die jungen, andererseits durch die erwachsenen Tiere vertreten wird, wenn auch der Befund von 28 Tagen dem von 46 Tagen gegenüber eine bedeutend weitere Entwicklung zeigt. Diese raschere Entwicklung, die bei den jungen Kaninchen zu beobachten ist, findet ihre Erklärung in einer stärkeren Reaktion, die dem jugendlichen Alter zuzuschreiben ist.

Der Vergleich der histologischen Bilder, wie sie in den Präpa-

raten der jungen und der erwachsenen Tiere zu beobachten sind, läßt also keinen Unterschied hinsichtlich der bei der Einheilung des Transplantats sich abspielenden Vorgänge erkennen. Auch in Bezug auf das weitere Schicksal des umgebauten Transplantats geben beide Reihen von Befunden in ihren beiden letzten Präparaten (28 und 46 Tage) den gleichen Aufschluß; denn, wenn der Befund von 46 Tagen deutlich zeigt, daß die bereits ersetzten Spongiosabälkchen von starker Resorption ergriffen sind (Abb. 25, 17), so läßt noch viel mehr das 28 Tage alte Präparat keinen Zweifel darüber bestehen, daß die regenerierte Spongiosa der Resorption anheimfällt, soweit sie keine funktionellen Aufgaben übernimmt.

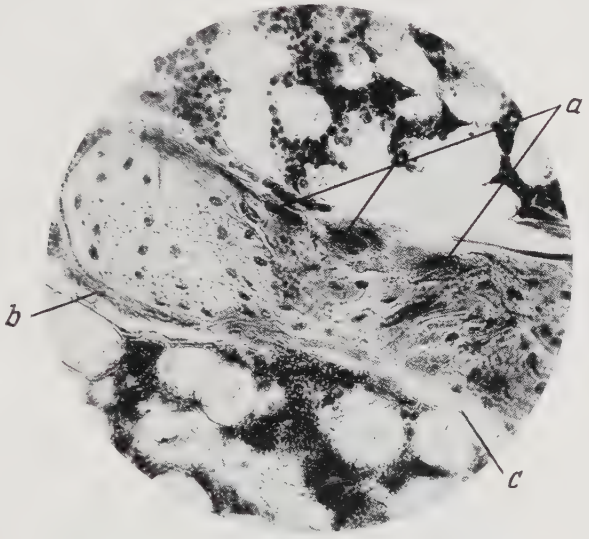


Abb. 26. Das in Abb. 16 mit c bezeichnete Knochenbälkchen in st. Vergr. Lacunäre Resorption des bereits regnerierten Knochenbälkchens durch Osteoklasten a. b) Rückbildung des Osteoblastensaums, der bei c überhaupt fehlt.

Es ist dies als ein Bestreben des Organismus anzusehen, in der Markhöhle die normalen Verhältnisse wieder herzustellen, sobald die neugebildete Corticalis funktionstüchtig und belastungsfähig ist.

Jetzt wollen wir mit einigen Worten auf die Callusbildung bei unseren Versuchen eingehen und uns dabei auch die Möglichkeit eines Einflusses der transplantierten Spongiosa darauf überlegen. Hiebei werden wir uns in der Beurteilung auf die als Vergleichs-

versuche ausgeführten Operationen ohne Spongiosatransplantation stützen.

Aus der Untersuchung sämtlicher Präparate ist zu ersehen, daß die Bildung des Callus sowohl vom Periost wie auch von der den Defekträndern benachbarten inneren Fläche der Corticalis ausgeht. Inwieweit eine Beteiligung des parossalen Bindegewebes hier in Frage kommt, mag dahingestellt bleiben, da bei unseren Untersuchungen diese Frage nicht berücksichtigt wurde. Es ist zu beachten, daß kein deutlicher Unterschied in der Bildung des Callus zu bemerken ist, gleichgültig ob wir bei der Operation das dem Defekt entsprechende Periost entfernt oder zu schonen versucht haben. Das läßt sich unserer Meinung nach daraus erklären, daß einerseits wegen der geringen Ausmaße des Defektes die von dem Randperiost ausgehende Wucherung ohne weiteres die Lücke überziehen und so die Tätigkeit des entfernten Defektperiosts übernehmen konnte. Andererseits ist es sehr wahrscheinlich, daß auch in den Fällen, wo eine Schonung des Defektperiosts angestrebt, dieses bei dem Zurückschieben vom Knochen so stark geschädigt wurde, daß von ihm keine Ausübung seiner Funktion mehr zu erwarten ist. So hat es in unseren Versuchen den Anschein, als sei es praktisch für die Callusbildung gleich, ob das Defektperiost entfernt oder belassen wird.

Eine vollständige Überbrückung des Defektes ist bei den mit Spongiosatransplantation ausgeführten Versuchen zum ersten Mal nach 14 Tagen festzustellen (Abb. 27).

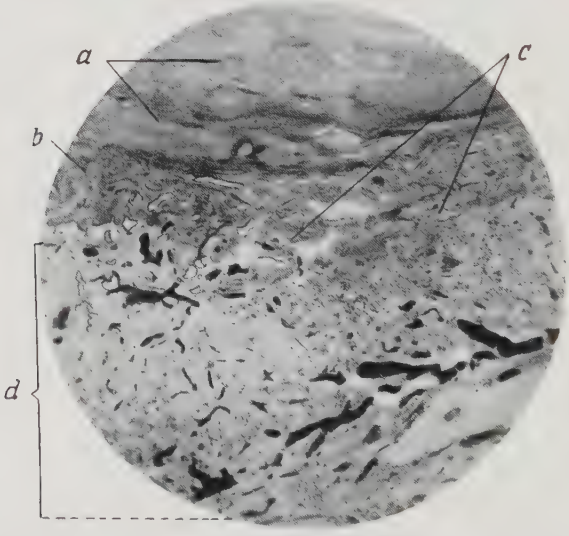


Abb. 27. Längsschnitt durch den Corticalisdefekt bei einem 14 Tage alten Präp. Lupenvergr.
a) Weichteile b) Defektrand c) Callusgewebe d) Knochenmark.

Bei dem entsprechenden Vergleichsversuch (gleich altes Tier) ist der Corticalisdefekt nicht knöchern ausgefüllt trotz der reichlichen von Periost, Endost und Mark ausgehenden Knochenneubildung, die hier zu beobachten ist (Abb. 19, 20). Auch die folgenden Kontrollpräparate lassen noch keine völlige Vereinigung des von den Defekträndern aus wuchernden Callus erkennen, wobei nach 24 Tagen noch eine deutliche Lücke (Abb. 21) und nach 32 Tagen nur noch ein von Bindegewebe ausgefüllter Spalt zu finden ist (Abb. 22). Der Vergleichsversuch zu dem 46 Tage alten Präparat mit ringförmiger Resektion der Corticalis, das, wie schon erwähnt, eine volkommene Wiederherstellung der resezierten Corticalis zeigt (Abb. 15), ist infolge einer nachträglichen Verschiebung der Fragmente nicht zu verwenden. Sehen wir jetzt den Callus in den verschiedenen Präparaten auf seinen histologischen Bau hin an, so ergeben sich deutliche Unterschiede zwischen den Vergleichsversuchen und denen mit Spongiosatransplantation. Während bei den ersteren der vorhandene Callus sich durch eine dichte, fest gefügte Struktur auszeichnet, besteht er bei den letzteren aus einer lockeren, spongiösen Knochensubstanz, in der eine Menge von abgestorbenen Transplantatbälkchen verteilt sind, die je nach dem Alter des Präparates einen mehr oder weniger großen Raum der vorhandenen Lücke einnehmen. Die Anwesenheit solcher Transplantatstücke im Callus ist bei den erwachsenen Kaninchen 32 Tage nach der Operation noch zu beobachten. Ein solcher Callus, der unersetzte Spongiosastückchen einschließt, kann natürlich nicht als in seiner Entwicklung vollkommen abgeschlossen betrachtet werden. Deshalb ist er unserer Meinung nach auf keinen Fall funktionell und mechanisch höher zu bewerten als der hinsichtlich seiner Struktur sicher bessere Callus des entsprechenden Kontrollpräparates, trotzdem dieser noch einen schmalen Spalt aufweist (Abb. 22.). Die schnellere Überbrückung des Defektes bei Spongiosatransplantation gegenüber den Kontrollversuchen beruht nicht auf irgend einer Steigerung der Callusbildung, sondern nur auf einer dadurch entstandenen Einengung des mit Callus auszufüllenden Raumes, daß in die Lücke Transplantatstückchen hineinverschoben werden (Abb. 8, 9, 10). Damit handelt es sich nur um eine scheinbar raschere Bildung einer Callusbrücke, da nur das spangenartig die schon in der Lücke vorhandenen und als Gerüst dienenden Spongiosabälkchen verbindende Knochengewebe als eigentlicher Callus angesehen werden kann, der somit auch mengenmäßig die bei den Kontrollpräparaten zu beobachtende Callusbildung keineswegs übertrifft (Abb. 19).

In diesem Verhalten des Callus bei den mit Spongiosa ausgefüllten Diaphysen glauben wir also den sicheren Beweis dafür sehen zu müssen,

daß die transplantierte Spongiosa keinerlei fördernden Einfluß auf die Bildung des Callus auszuüben, noch viel weniger aber sich aktiv daran zu beteiligen vermöge wie Matti dies behauptet, da sie, wie wir bereits festgestellt haben, vollkommen abstirbt.

II. Versuchreihe.

Einpflanzungen in Muskulatur

Bei den hierher gehörenden, an erwachsenen Kaninchen ausgeführten Versuchen, zu denen wir 5 Tiere verwandten, wurden Einpflanzungen autoplastischer lebender Spongiosa, die in gleicher Weise wie bei der I. Versuchsreihe dem os ileum entnommen wurde, in die Glutealmuskulatur der anderen Seite vorgenommen. Dabei wurde die Spongiosa in kleinen Stückchen in die Transplantationsstelle übertragen. Die Versuche wurden ebenfalls in Pernocton-Narkose ausgeführt. Die Entnahme der Transplantate erfolgte 4, 8, 24, 40, 52 Tage nach der Operation. Die Präparate wurden genau wie bei der I. Versuchsreihe vorbehandelt und unter der gleichen Färbung mikroskopisch untersucht.

Mikroskopische Befunde.

4 Tage altes Präparat (Kaninchen Nr. 26).

Bei dem Übersichtsbild sieht man das Stück transplantierter Spongiosa mit seinem Knochenmark in einem von Muskulatur vollständig umschlossenen Raum liegen. In der angrenzenden Muskulatur hat zwischen den Muskelfasern eine starke reaktive Entzündung mit jungem Bindegewebe Platz gegriffen, das in einer breiten Schicht die Transplantationsstelle von der Muskulatur abgrenzt und in die Markräume zwischen den an der Peripherie liegenden Transplantatstückchen hineindringt. Die Spongiosabälkchen sind völlig abgestorben, zeigen keine Färbbarkeit ihrer Kerne und nur schattenartig erkennbare Knochenzellen. Von den gewöhnlichen Zellbelägen ist bei den zentral gelegenen Bälkchen nichts zu sehen. Das zwischen den Transplantatbälkchen liegende mitverpflanzte Mark ist nekrotisch. Die an der Peripherie sich befindenden Knochenbälkchen sind von dem angrenzenden Granulationsgewebe mehr oder weniger umhüllt. Ganz vereinzelte, und zwar nur diejenigen, die in unmittelbarem Zusammenhang mit dem jungen Bindegewebe stehen, tragen stellenweise und auf kurze Strecken einen einfachen, osteoblastenartigen Zellsaum. Das die Transplantatstückchen umhüllende Bindegewebe steht in so innigem Zusammenhang mit dem zwischen den Muskelfasern sich befindenden Granulationsgewebe, daß es keinem Zweifel unterliegt, daß es von diesem ausgeht und nicht

eine Wucherung der Endostzellen des Transplantates darstellt. Eine Apposition ist nirgends zu beobachten. An manchen Stellen sieht man von diesem Granulationsgewebe ausgehend beginnende lacunäre Resorption.

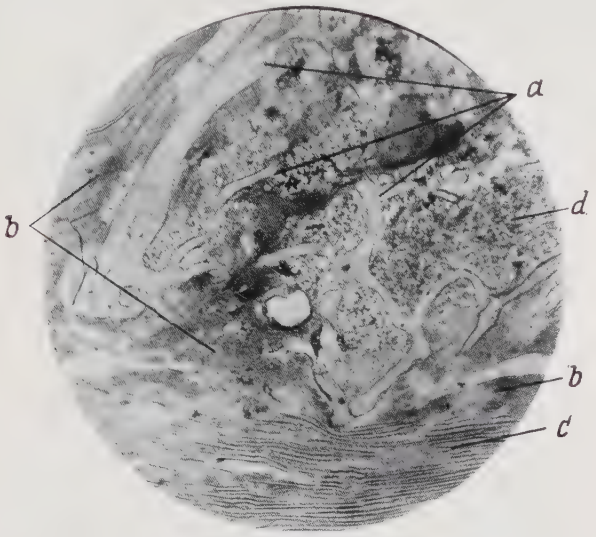


Abb. 28. Mikr. Bild eines 4 Tage alten Transpl. Lupenvergr.
a) Spongiosabälkchen b) junges vom Muskellager auswucherndes Bindegewebe zwischen Transpl.-Stelle und Muskelfasern d) mitverpflanztes Mark.

8 Tage altes Präparat (Kaninchen Nr. 19).

Das Übersichtsbild zeigt eine starke Narbenbildung in der Muskulatur, die die Transplantationsstelle mit einer Hülle umgibt. In diesem Narbengewebe entstehen viele neue Knochenbälkchen, teils unabhängig von dem alten Knochen, teils angelagert auf den in der Peripherie liegenden Transplantatbälkchen. Die Osteoblasten, von denen hier die Bildung des neuen Knochens ausgeht, stellen eine Umwandlung der Zellen des jugendlichen Bindegewebes dar, das das Transplantationsgebiet von der Muskulatur abgrenzt und zwischen die Spongiosabälkchen hineinwächst (Abb. 30, 34). Das ganze Transplantat ist vollkommen abgestorben. Die in der Peripherie liegenden Spongiosabälkchen sind von dem einwachsenden jungen Bindegewebe umschlossen und zeigen zum Teil einen deutlichen Osteoblastenbelag, zum Teil Apposition. Sie sind von starker lacunärer Resorption ergriffen (Abb. 30). Die Zerstörung der alten Knochensubstanz vollzieht sich hier unter gleichzeitiger Bildung von osteophytartigen Auflagerungen, die nicht nur in Form von Lamellen auf dem alten Knochen zu finden sind, sondern auch als selbständige neue Knochenbälkchen in Erscheinung treten. Im Zentrum des Transplantationsgebietes findet sich totes Knochenmark; die in ihm liegenden Knochenbälkchen lassen weder Apposition noch Resorptionserscheinungen erkennen.
Daß in der Peripherie der Transplantationsstelle so lebhafte Reaktionen zu beobachten sind, im Zentrum dagegen, wohin die Wucherung des Granulationsgewebes noch nicht gelangt ist, sich keinerlei Neubildungserscheinungen finden, führt zu der Erklärung, daß die an der Peripherie so reichliche Knochenneubildung nicht vom Endost bzw. Mark des Transplantats, sondern von dem aus dem Wirtgewebe hereingewachsenen Bindegewebe ihren Ausgang nimmt.

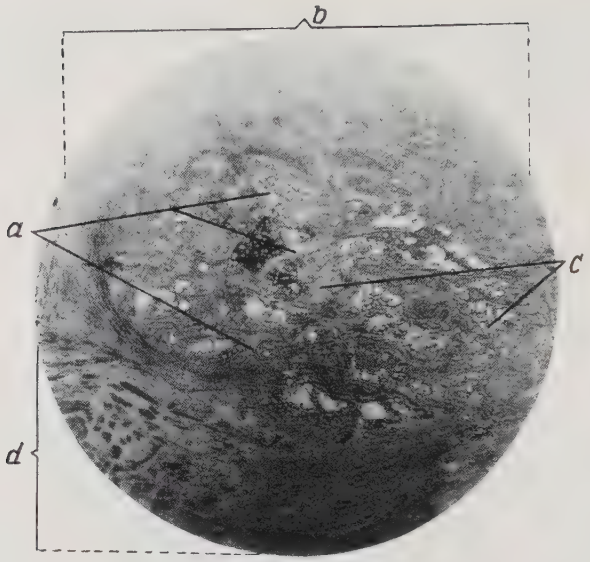


Abb. 29. Schnitt durch einen Teil der Transplantationsstelle bei einem 8 Tage alten Präparat. Lupenvergr.
a) Transplantatbälkchen b) junges Bindegewebe c) nekrotisches Knochenmark d) angrenzende Muskulatur, deren Fasern durch die Wucherung des intermuskulären Bindegewebes auseinander getreten sind.

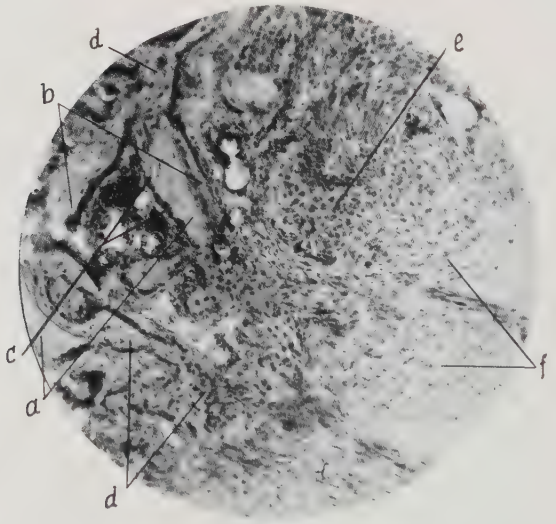


Abb. 30. Mikr. Bild der Grenzzone zwischen Muskulatur und Transplantationsstelle bei einem 8 Tage alten Präp. Schw. Vergr.
a) nekrotische Transplantatbälkchen b) neu apponierter Knochen c) Resorptionsstellen (Osteoklasten) d) neu entstandene Bälkchen aus Osteoidgewebe e) Osteoblasten, die eine Umwandlung der Zellen des gewucherten jungen Bindegewebes f) darstellen.

24 Tage altes Präparat (Kaninchen Nr. 32).

Das Transplantat besitzt hier eine deutliche faserige bindegewebige Kapsel, welche es gegen die Muskulatur gut abgrenzt. Von der Innenseite der Kapsel nach der Mitte zu, d. h. in den peripheren Teilen des Transplantats bis nahe an das Zentrum heran, besteht zwischen den Knochenbälkchen reichliches Bindegewebe, welches mit der Kapsel zusammenhängt, aber fast durchwegs jünger, zellreicher ist, und dieses Bindegewebe stellt eine Art fibröses Mark für die Knochenbälkchen dar. Von dem transplantierten Knochen ist eine ganze Anzahl von Bälkchen in totem Zustand erhalten, z. T. überzogen von Osteoblasten, z. T. von apponierten neuen Knochenlamellen (Abb. 31).

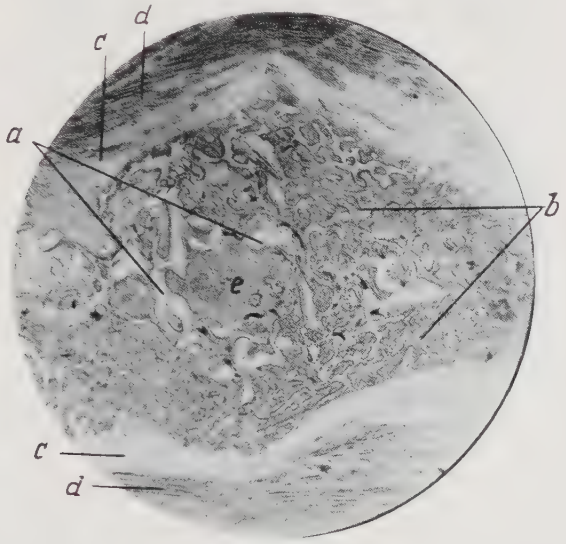


Abb. 31. Mikr. Bild eines 24 Tage alten Transplantates, Lupenvergr. a) nekrotische Transplantatbälkchen mit deutlicher appositioneller Knochenneubildung b) reichliche Neubildung von osteophytartigem Knochen um die ursprünglichen Transplantatbälkchen c) narbiges Gewebe d) Muskulatur e) fibröses Mark.

Die Grenze zwischen der toten und der neu angelagerten Knochensubstanz sind an jedem einzelnen Bälkchen ganz scharf, nur an vereinzelten Stellen sind sie verschwommen. Eine Schicht von Osteoblasten grenzt die neuen Knochenlagen gegen das fibröse Mark ab. Die alte Knochensubstanz ist, soweit nicht von Osteoblasten und junger Knochensubstanz bedeckt, von lacunärer Resorption ergriffen. Reichlich an der Peripherie, und zwar direkt unter der Bindegewebskapsel, weniger im übrigen Transplantationsgebiet, findet sich neugebildete spongiöse Knochensubstanz mit dicken Osteoblastenbelägen, deren Entwicklung offenbar noch nicht abgeschlossen ist. Das ist daraus zu erkennen, daß diese sicher ganz neugebildeten Spongiosabälkchen z. T. schon lamelläre Anlagerungsschichten zeigen. Sie steht nicht in räumlicher Beziehung zum alten Knochen, sondern scheint unabhängig von ihm zu sein und besteht aus enger netzförmiger osteophytartiger Spongiosa, die keinen bestimmten Knochentyp darstellt (Abb. 31). Auch hier sind Resorptionsvorgänge zu beobachten, so daß anzunehmen ist, daß auch dieses Knochengewebe in Umbau begriffen ist. Von dem mitverpflanzten Knochenmark sind keine Reste mehr vorhanden.

40 Tage altes Präparat (Kaninchen Nr. 34).

Man sieht im Muskel an der Stelle des Transplantats einen nicht ganz geschlossenen Ring von Knochensubstanz, welcher gegen die Muskulatur von einer Schicht narbigen Bindegewebes umgeben ist und eine Art von Markhöhle einschließt, in der mehrere Knochenbälkchen, sowie fibröses Bindegewebe und Fettgewebe liegen. Die im Markraum vorhandenen Knochenbälkchen befinden sich z. T. in totem, z. T. in lebendem Zustand. Erstere sind von einer scharf abgesetzten Schicht von neu angelagertem Knochen mit Osteoblastenbelägen umgeben, letztere sind offenbar an Stelle toter Transplantatbälkchen getretene junge Knochensubstanz (Abb. 32). Hier wie dort sind Resorptionserscheinungen zu beobachten. Die

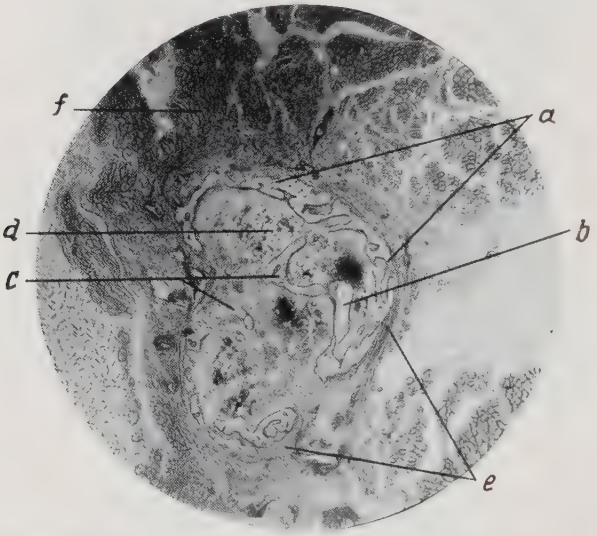


Abb. 32. Übersichtsbild der Transplantationsstelle nach 40 Tagen. Rückbildung des neu entstandenen osteophytartigen Knochens bis auf einen Knochenring a von kompaktähnlicher Struktur, der einige Transplantatbälkchen einschließt b) nekrotisches, noch nicht ersetztes Transplantatbälkchen c) völlig regeneriertes Spongiosabälkchen d) Intaktes Knochenmark e) narbiges Bindegewebe f) Muskulatur.

ringförmig angeordnete Knochensubstanz löst sich größtenteils noch in netzförmig verbundene, aber ungleichmäßig dicke Bälkchen auf, zeigt an manchen Stellen aber eine Ähnlichkeit mit kompakter Substanz, die daraus entspringt, daß die lamelläre Apposition die Markräume einengt, so daß sie Havers'schen Kanälen ähnlich werden. Immerhin findet sich an anderen Stellen eine lacunäre Resorption daran, welche offenbar nicht nur dem Umbau, sondern dem progressiven Abbau dient, so daß man daraus schließen kann, daß der neu entstandene Knochen nicht von Bestand ist. Einzelne Transplantatstückchen liegen in der Muskulatur. Sie sind nekrotisch, von einer mehrfachen Schicht von jungen Bindegewebszellen umgeben und weisen starke Abbauvorgänge auf.

52 Tage altes Präparat (Kaninchen Nr. 12).

Der Hauptteil des Transplantationsgebietes ist wieder bindegewebig abgekapselt. Weiter peripher in der Muskulatur liegen einzelne abgestorbene Knochenbälkchen von Bindegewebe umhüllt, und in Resorption begriffen. Innerhalb der Bindegewebskapsel findet sich auch hier eine ring-

förmige Knochensubstanz, die z. T., ähnlich wie in dem vorhergehenden Präparat, aus kompaktaartigem Knochen, zum anderen Teil nur aus einer fortlaufenden dünnen Lage von Knochensubstanz besteht, die stellenweise unterbrochen ist, so daß hier das Knochenmark direkt an die bindegewebige Kapsel anstößt (Abb. 33). Daraus läßt sich der Schluß

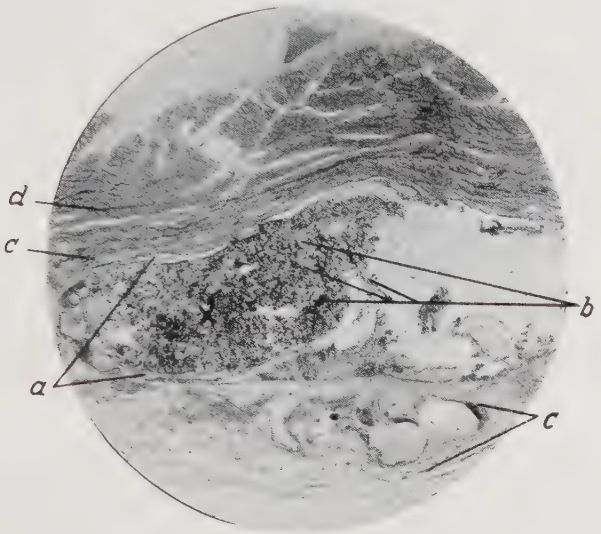


Abb. 33. Übersichtsbild der Transplantationsstelle nach 52 Tagen. a) Verschmälerung des Knochenrings (cf. Abb. 32, a) b) kleine Reste von umgebauten Transplantatbälkchen c) narbiges Bindegewebe d) Muskulatur x) intaktes Knochenmark.

ziehen, daß die neugebildete Knochensubstanz hier wieder dem Abbau verfallen ist. Das Knochenmark ist in diesem Fall nicht fibrös, sondern Fettmark mit deutlicher Blutbildung. Eingestreut sind spärliche und dünne Knochenbälkchen, die z. T. lebend sind. Letztere wurden offenbar als Ersatz für tote Bälkchen neu gebildet. Soweit noch tote Knochenbälkchen vorhanden sind, tragen sie größtenteils an der Oberfläche neu angelagerte, lebende Knochenschichten. Auch die lebende Knochensubstanz befindet sich im Abbau, wie die Anwesenheit von Osteoklasten zeigt.

Besprechung der Ergebnisse der II. Versuchsreihe.

Betrachten wir die vorliegenden mikroskopischen Befunde, so können wir in Hinblick auf das Schicksal der transplantierten Spongiosa eine gewisse Ähnlichkeit der sich hier abspielenden Vorgänge mit denen, feststellen, die wir bei den zur I. Versuchsreihe gehörenden Versuchen beobachtet haben. Sämtliche Präparate lassen erkennen, daß das Transplantat in allen Teilen, Spongiosabälkchen samt Knochenmark, vollkommen der Nekrose anheimfällt. Das Absterben des Transplantats ist bereits nach 4 Tagen über jeden Zweifel deutlich zu sehen. Die Spongiosabälkchen, auch die an der Peripherie der Transplantationsstelle liegenden, sind durchweg kernlos, abgesehen

von vereinzelt im Zentrum zu findenden Zellen, die noch färbbare aber geschrumpfte und pyknotische Kerne besitzen; doch schon im nächsten Untersuchungsstadium sind auch diese Kerne verschwunden (Abb. 30). In gleicher Weise ist das Knochenmark nach 4 Tagen vollkommen nekrotisch und von den den Spongiosabälkchen anhaftenden Endostzellen ist hier nichts zu erkennen, obwohl sie an der normalen Spongiosa bei der gleichen Färbung deutlich zu sehen sind. Damit wird auch bei diesen Versuchen einwandfrei bestätigt, daß die transplantierte Spongiosa und das mitverpflanzte Mark zugrunde gehen.

Von besonderer Bedeutung aber ist bei dieser Versuchsreihe, wie das Muskellager auf die Transplantation reagiert und wie es sich dem Transplantat gegenüber verhält. Auf Grund der mikroskopischen Befunde ist ein Bestreben von Seiten des Lagers zu erkennen das tote Gewebe auf dem Weg der Metaplasie durch regenerationsfähige Zellelemente umzubauen. Darauf möchten wir im folgenden etwas näher eingehen.

Diesen Vorgang möchten wir in drei verschiedene Phasen gliedern. Als erste Phase des sich hier abspielenden histologischen Geschehens antwortet das Lager auf die Transplantation mit einer reaktiven Entzündung des benachbarten intermuskulären Bindegewebes (histiocytäre Reaktion nach Seemen). Durch die Wucherung der Bindegewebszellen bildet sich ein junges zellreiches und faserarmes Bindegewebe mit vielen Blutgefäßen, das nach 4 Tagen die Transplantationsstelle durch eine breite Schicht gegen die Muskelfasern abgrenzt und in das Transplantat hineinwächst. Dieses junge Keimgewebe, das eine gewisse Polymorphie seiner Zellen erkennen läßt, wobei runde und spindelige Formen (Fibroblasten) mit runden bzw. ovalen Kernen vorwiegen, gleicht einem Granulationsgewebe.

Die zweite Phase stellt die Differenzierung des Keimgewebes dar, die nach 8 Tagen bereits in vollem Gange ist. In der eine zunehmende Verbreiterung aufweisenden jungen Bindegewebsschicht erscheinen in einer je nach der Untersuchungsstelle wechselnden Entfernung von der gesunden Muskulatur die runden bzw. spindeligen Zellen geschwollen als Anfangsstadium ihrer Umwandlung in große, vorwiegend ovoide Zellen mit runden und dichtes Chromatin besitzenden Kernen, die, je mehr sie sich der Transplantatgrenze nähern, die typische eckige Form der Osteoblasten annehmen (Abb. 34, 35).

So bildet sich um das Transplantat eine aus den dicht aneinander liegenden osteoblastenartigen Zellen bestehende Zone, die von Blutgefäßen durchsetzt wird und unmittelbar mit einem Teil der Transplantatbälkchen in Berührung steht. (siehe Abb. 34, 35).

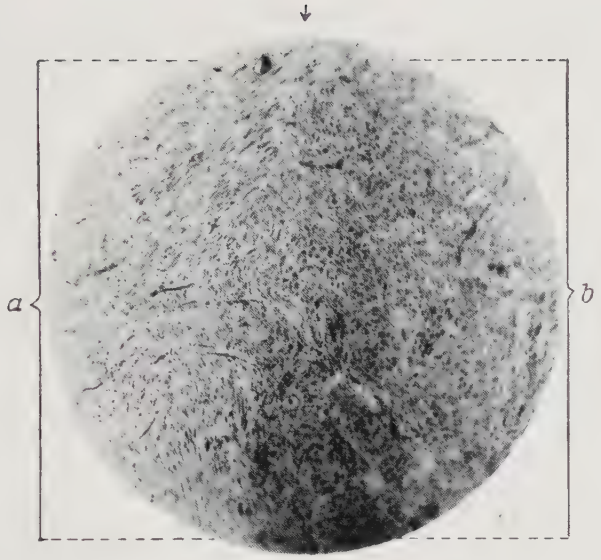


Abb. 34. Mikr. Bild aus der Grenzzone zwischen Muskulatur und Transplantationsstelle bei dem 8 Tage alten Präparat. Schw. Vergr.
a) aus dem intermuskulären Bindegewebe auswucherndes junges Gewebe, dessen Zellen sich zu osteoblastenartigen Zellen b) umwandeln, von denen die die Knochenneubildung besorgenden Osteoblasten stammen (cf Abb. 30e). Der ↓ zeigt die Umwandlungszone.

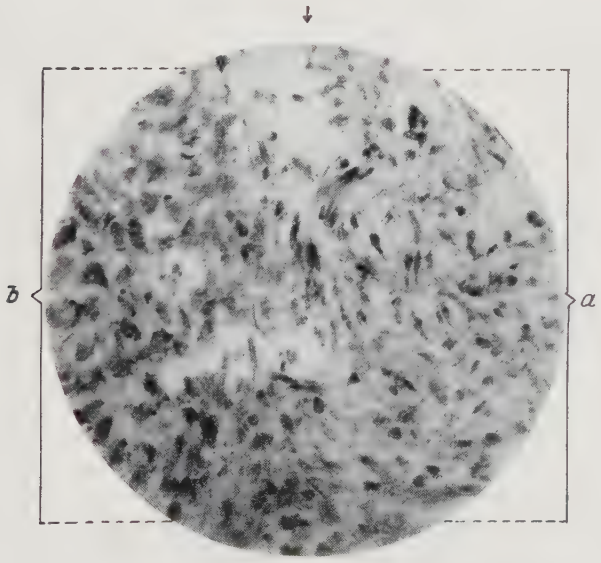


Abb. 35. Der gleiche Schnitt wie in Abb. 34 in starker Vergrößerung.

An diesen Stellen sind die abgestorbenen Transplantatbälkchen von Osteoblasten umsäumt und zeigen auch bereits Auflagerungen von osteoidem Gewebe. Auf die weitere Entwicklung der bei dem Umbau des Transplantats in Erscheinung tretenden Vorgänge werden wir später zurückkommen. In der eben erwähnten aus Osteoblasten bestehenden Zellschicht bildet sich stellenweise zwischen den Zellen Grundsubstanz und so entstehen Bälkchen von Osteoidgewebe, die durch Blutgefäße begrenzt werden. An manchen Stellen fließen diese Bälkchen zusammen und schließen dann kleine Räume zwischen sich ein, die mit Fasermark und Blutgefäßen gefüllt sind. Nun erfolgt durch Zufuhr von Kalksalzen, die wahrscheinlich auch aus der in Auflösung begriffenen alten Knochensubstanz frei werden, die Verkalkung der Grundsubstanz, wobei die in ihr liegenden Osteoblasten zu Osteocyten werden. So entsteht geflechtartiger Knochen, der in ringförmiger Anordnung die Transplantationsstelle umgibt (24 Tage). Diese Knochenneubildung scheint hier ein ganz selbständiger Vorgang zu sein, der in keinem räumlichen Zusammenhang mit dem Transplantat steht (Abb. 31). Ferner entstehen auch zwischen den an der Peripherie liegenden Transplantatstückchen Bälkchen von neuem Knochen, die sich teilweise vereinigen. Die Bildung des neuen Knochens vollzieht sich in unserem Fall auf direktem Weg aus der Osteoblastenschicht ohne zuerst ein knorpeliges Zwischenstadium zu durchlaufen. Die neu entstandenen Knochenbälkchen schließen größere Markräume ein, welche Blutgefäße und fibröses Mark enthalten, das in dem eben erwähnten Beobachtungsstadium (24 Tg.) eine Umwandlung in blutbildendes Knochenmark erkennen läßt. In diesen Markräumen findet ein lebhafter Umbau des Knochens statt, der einerseits von Osteoblasten, die neue Knochenlamellen anlagern, andererseits von Osteoklasten, die die vorhanden Knochensubstanz auflösen, besorgt wird. Besonders charakteristisch ist dieser Vorgang bei vollständig von Knochen umschlossenen Markräumen, die den von Petersen als „Bauplätze" bezeichneten Stellen entsprechen. Durch den ständigen Umbau kommt es zu einer Verengerung der Markräume und damit zu einem dichteren Zusammenrücken der einzelnen Knochenbälkchen, das in dem nächsten Untersuchungsstadium (40 Tg.) zur Bildung eines Knochenrings von kompaktaähnlicher Struktur an Stelle der zuerst das Transplantat umgebenden Schicht von geflechtartigem Knochen geführt hat (s. Abb. 32). Ein solches Bestreben zur Bildung eines Röhrenknochens wurde auch von Seemen bei seinen Untersuchungen über metaplastische Knochenbildung beobachtet. Über das weitere Schicksal dieses röhrenknochenähnlichen Gebildes gibt uns das folgende und letzte Präparat (52 Tg.) gewisse Aufschlüsse. Die Rückbildung des Knochenrings, die sich in einer stellenweise bis

zur völligen Unterbrechung führenden Verschmälerung ausdrückt, und die Resorption, von der die vorhandene Knochensubstanz ergriffen ist ohne irgendwelche Zeichen eines gleichzeitigen Neubaus, lassen voraussagen, daß der Knochen hier nicht von längerem Bestand sein kann (s. Abb. 33).

Damit wollen wir jetzt auf den Umbau des Transplantats zurückkommen, den wir als dritte Phase des ganzen in diesen Versuchen zu beobachtenden Geschehens betrachten können.

Wie bereits erwähnt, wächst das die Transplantationsstelle umgebende junge Bindegewebe, auch in das Transplantat hinein und ersetzt von der Peripherie nach dem Zentrum zu das tote Mark durch Fasermark. Gleichzeitig erscheinen auf den abgestorbenen Spongiosabälkchen Osteoblastenbeläge, die, wie schon beschrieben, durch eine Umwandlung der Zellen dieses Keimgewebes entstehen und auf den toten Bälkchen neuen Knochen anlagern, daneben aber auch Osteoklasten, die die alte Knochensubstanz auflösen. Der Umbau der Transplantatbälkchen vollzieht sich weiter vorwiegend durch Resorption und Apposition, wobei auch der Modus des „schleichenden Ersatzes" nicht ganz selten vorkommt. So treten uns im Verlauf der weiteren Entwicklung ähnliche Bilder entgegen, wie sie bei dem Ersatz der in die Femurdiaphyse transplantierten Spongiosa beschrieben wurden. Es ist jedoch zu bemerken, daß an den einzelnen Transplantatstückchen die Abbau- den Anbauvorgängen gegenüber hier so stark im Vordergrund stehen, daß der Regenerationsprozeß nicht vollkommen dem bei den Präparaten der I. Versuchsreihe gleich gesetzt werden könnte. Aus den mikroskopischen Bildern bekommen wir den Eindruck als sei mehr die Zerstörung als die wirkliche Regeneration hier das Bestreben des Umbaus. Denn die Regenerationskräfte des Wirts werden nicht ausschließlich zum Ersatz der einzelnen Transplantatstückchen verwendet, sondern mehr zu einer auf deren Kosten erfolgenden Bildung selbständig scheinender neuer Knochenbälkchen. Ferner ergreift die Resorption neben der alten auch die neugebildete Knochensubstanz, sodaß es verhältnismäßig rasch (nach 40 Tg.) zu einem fast völligen Verschwinden des Knochens innerhalb des oben beschriebenen Knochenringes kommt, der dann nur mehr fetthaltiges, blutbildendes Mark umschließt, als bestünde die Absicht, ein röhrenknochenähnliches Gebilde entstehen zu lassen, vielleicht um durch eine solche normalen Verhältnissen sich nähernde Form eine Art Abwehr gegen die für seinen längeren Bestand ungünstigen lokalen Bedingungen schaffen zu können. Darüber, wie lange dieser Knochen bestehen bleibt, können wir nichts Bestimmtes aussagen, da spätere Untersuchungsstadien fehlen. Matti allerdings konnte bei gleichen an Hunden ausgeführten Versuchen noch nach $3^1/_2$ Monaten Reste von Kno-

chen feststellen. Nach alle dem sind also in Hinsicht auf das Schicksal der transplantierten Spongiosa und die dabei in Erscheinung tretenden substituierenden Vorgänge die Ergebnisse der Einpflanzungen in Muskulatur grundsätzlich nicht verschieden von denen in die Femurdiaphyse. Das Transplantat geht zugrunde und sein Umbau erfolgt durch die einwachsenden, ersatzfähigen Gewebe des Wirts. Die folgende Resorption ist darauf zurückzuführen, daß das umgebaute Transplantat in dem Muskellager keine funktionellen Aufgaben übernimmt. Wichtig scheint uns jedoch die Feststellung, daß hier der Umbau und überhaupt jede Entstehung neuen Knochens bei der Abwesenheit von praeformiertem osteoplastischem Gewebe nur durch das aus dem intermuskulären Bindegewebe aussprossende Keimgewebe zustande kommt, dessen undifferenzierte Zellen funktionell vergleichbar embryonalem Mesenchym mit multipotenten Differenzierungsmöglichkeiten, imstande sind neuen Knochen zu bilden. Man bezeichnet diesen Prozeß als indirekte Metaplasie, Regeneration mit Umdifferenzierung nach Borst. In diesem metaplastischem Vorgang, den wir in unseren Versuchen einwandfrei feststellen konnten, sehen wir im Gegensatz zu Lexer, Koch, Rohde eine volle Bestätigung der Ergebnisse Petrows, der bei Knochentransplantation in ein Muskellager die Hauptquelle der Regeneration in zu Osteoblasten und Knochenzellen metaplasierenden jungen Bindegewebselementen sieht. Darüber, welche Momente für die Auslösung der Metaplasie des Muskelbindegewebes in Knochen in Frage kommen, herrscht noch keine Klarheit. Man darf aber mit großer Wahrscheinlichkeit annehmen, daß es sich um ein Zusammenwirken verschiedener Faktoren handeln muß, von denen wir besonders zwei hervorheben möchten, die nach unserer Ansicht eine ausschlaggebende Rolle spielen dürften. Das ist einmal die Neigung gerade des Muskelbindegewebes zu metaplastischer Knochenbildung (Myositis ossificans), der nach M. B. Schmidt eine angeborne Fähigkeit zur Knochenbildung zugrunde liegt, in der Weise wie das Periost sie besitzt. Zum andern die Begünstigung dieses Vorgangs der Metaplasie durch die Anwesenheit kalkhaltigen Gewebes, wie es das Transplantat doch darstellt, aus dem bei seiner Auflösung Kalksalze frei werden, die zum Aufbau der neuen Knochensubstanz verwendet werden können. Inwieweit man unter die Ursachen, die nach Knochentransplantation eine Metaplasie im Muskelbindegewebe auszulösen vermögen, auch aus dem absterbenden Transplantat freiwerdende und einen biologischen Reiz ausübende Ab-

baustoffe im weiteren Sinn der Bier'schen Schule rechnen muß, mag dahingestellt bleiben. Petrow allerdings scheint an einen durch Abbaustoffe bedingten Reiz des lebend übertragenen Knochens zu glauben, der das umgebende Bindegewebe zur Metaplasie anregt. Seemen suchte in dieser Frage dadurch weiter zu kommen, daß er, ausgehend von den Arbeiten Henschens, im Tierversuch durch Einspritzungen von Knochenautolysaten in traumatisch geschädigte Muskulatur eine metaplastische Knochenbildung zu erzeugen versuchte. In zwei von vier Fällen ist es ihm gelungen. Wir können das aber, trotz des negativen Ausfalls der Kontrollversuche, keineswegs für einen absoluten Beweis der Wirksamkeit der Autolysate betrachten, da bekanntermaßen die traumatische Schädigung der Muskulatur allein zur metaplastischen Knochenbildung führen kann (Myositis ossificans).

Zusammenfassung.

Überblicken wir zum Schluß zusammenfassend die vorliegenden Ergebnisse in ihren wesentlichsten Punkten, so gelangen wir zu folgenden Schlüssen:

1. Die warm, lebend, autoplastisch transplantierte Spongiosa stirbt sowohl im gleichartigen (Femurdiaphyse), wie im ungleichartigen Lager (Muskulatur) nach kurzer Zeit in allen ihren Teilen vollkommen ab.
2. Die abgestorbenen Transplantatteile (Knochengewebe und Mark) werden vom Lager aus ersetzt.
3. Im Knochenlager kommen als Quellen des Ersatzes das Knochenmark, Endost und Inhalt der Havers'schen Kanäle, sowie das Periost des Wirts in Betracht, ohne daß jedoch eine Trennung zwischen der Tätigkeit dieser einzelnen Komponenten möglich wäre.
4. Im Muskellager erfolgt der Ersatz des zugrunde gehenden Transplantats aus dem intermuskulären Bindegewebe auf dem Weg der indirekten Metaplasie, wobei unter Zellverjüngung und Vermehrung ein jugendliches indifferentes Keimgewebe entsteht, dessen Zellen durch Ausdifferenzierung die Regeneration des Transplantats besorgen.
5. Der Umbau des Transplantats verläuft in zweierlei Weise, durch Resorption und Apposition sowie auf dem Weg des „schleichenden Ersatzes".
6. Die umgebaute Spongiosa wird wieder resorbiert, soweit sie keiner funktionellen Beanspruchung unterliegt.

7. Die schnellere Überbrückung des Corticalisdefektes bei den Versuchen mit Spongiosatransplantation gegenüber den Vergleichsversuchen ist rein mechanisch bedingt, und zwar dadurch, daß ein Teil des Transplantats in die Lücke verschoben ist und als Gerüst für den Callus dient.

Wenn wir durch die Art, den reaktionslosen Verlauf und die Übereinstimmung in den Befunden der dieser Arbeit zugrunde liegenden Versuche zu den obigen der Matti'schen Auffassung entgegengesetzten Schlüssen berechtigt sind, so glauben wir doch annehmen zu sollen, — soweit es überhaupt zulässig ist im Tierversuch gewonnene Ergebnisse auf den Menschen zu übertragen — daß bei dem Matti'schen Verfahren der Pseudarthrosenbehandlung die transplantierte Spongiosa ebenfalls abstirbt. Die guten klinischen Erfolge, die Matti mit seiner Methode erzielt, stellen keineswegs einen Beweis dar, daß die transplantierte Spongiosa am Leben bleibt, da ja Defektpseudarthrosen mit Spanverpflanzungen zur Heilung gelangen, trotz des einwandfrei erwiesenen Absterbens der Knochensubstanz. Vielmehr ist anzunehmen, daß die Bedeutung des Matti'schen Verfahrens in seiner Operationsart liegt (Eröffnung der Stümpfe bis in die normale Markhöhle und Anfrischung der Corticalisinnenfläche), durch die das vorher ersatzunfähige Lager ersatzfähig wird und den Umbau des mit großer Wahrscheinlichkeit absterbenden Transplantats zu besorgen imstande ist. Man kann sich jedoch vorstellen, daß sich der Umbau eines Spongiosatransplantats im Verhältnis zu einem Compactaspan bedeutend leichter und rascher vollzieht.

Zum Schluß meiner Arbeit fühle ich mich verpflichtet, Herrn Professor Dr .M . Kappis für die freundliche Überlassung des Themas, sowie für das mir reichlich zur Verfügung gestellte Versuchmaterial, vor allem aber für das außerordentlich liebenswürdige Interesse und Entgegenkommen, das ich stets von ihm erfahren durfte, meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Herrn Geheimrat Professor Dr. M. B. Schmidt gestatte ich mir für die Begutachtung der mikroskopischen Präparate meinen ganz ergebendsten Dank auszusprechen.

. . .

Diese Arbeit wurde durch ein Deutschland-Stipendium des Mitteleuropäischen Wirtschaftstages und des Deutschen Akademischen Austauschdienstes zum Teil ermöglicht, dem ich auch an dieser Stelle danken möchte.

Schrifttum.

1) Asada: Über die Osteogenese und die Ossifikation des Kallus.
Arch. f. klin. Chir. 1927, Bd. 147, S. 199.

2) Axhausen: Histologische Untersuchungen über Knochentransplantation am Menschen.
Dtsch. Z. f. Chir. 1908, Bd. 91, S. 388.

3) — Die histologischen und klinischen Gesetze der freien Osteoplastik auf Grund von Tierversuchen.
Arch. f. klin. Chir. 1909, Bd. 88, S. 23.

4) — Die pathologisch-anatomischen Grundlagen der Lehre von der freien Knochentransplantation beim Menschen und beim Tier.
Medizinische Klinik 1908.

5) — Arbeiten aus dem Gebiet der Knochenpathologie und Knochenchirurgie.
Arch. f. klin. Chir. 1911, Bd. 94, S. 241.

6) — Technik und Erfolge der freien Transplantationen.
Medizinische Klinik 1911, S. 1801.

7) — Zur Technik der Schädelplastik.
Arch. f. klin. Chir. 1916, Bd. 107, S. 551.

8) — Die Periosteinschnitte bei der freien Knochentransplantation.
Zentralbl. f. Chir. 1919, S. 177.

9) Bahls: Über das Schicksal des Knochengewebes bei der autoplastischen Knochentransplantation.
Habilitationsschrift, Würzburg 1937.

10) Bankoff: Importanza del trapianto osseo nella chirurgia plastica e riparatrice.
Chirurgia plast., 1935, Bd. 1, S. 97.
Ref. Z. org. Chir. 1936, Bd. 75, S. 562.

11) Barth: Über histologische Befunde nach Knochentransplantationen.
Arch. f. klin. Chir. 1893, Bd. 46, S. 409.

12) — Über Osteoplastik in histologischer Beziehung.
Arch. f. klin. Chir. 1894, Bd. 48, S. 466.

13) — Zur Frage der Vitalität replantierter Knochenstücke.
Berliner klin. Wochenschr. 1894, Nr. 14.

14) — Histologische Untersuchungen über Knochenimplantationen.
Zieglers Beitr. z. path. Anat. 1895, Bd. 17, S. 65.

15) — Über künstliche Erzeugung von Knochengewebe und über die Ziele der Osteoplastik.
Berliner klin. Wochenschr. 1896, Nr. 1.

16) — Nochmals zur Frage replantierter Knochenstücke.
Arch. f. klin. Chir. 1897, Bd. 54, S. 471.

17) — Zur Frage des Verhaltens austrepanierter und wieder eingeheilter Schädelstücke.
Dtsch. Med. Wochenschr. 1897, Nr. 52, S. 837.

18) — Über Osteoplastik.
Arch. f. klin. Chir. 1908, Bd. 86, S. 859.

19) Baschkirzew und Petrow: Beiträge zur freien Knochenüberpflanzung.
Dtsch. Z. f. Chir. 1912, Bd. 113, S. 490.

20) Beekman: Grafts and transplantats.
Amer. J. Surg. 1934, N. s. 26, S. 528.
Ref. Z. org. Chir. 1935, Bd. 71, S. 338.

21) Bergemann: Wie lange nach dem Tode oder nach der Amputation bleibt der Knochen bezüglich seiner Keimfreiheit transplantationsfähig?
Arch. f. klin. Chir. 1909, Bd. 90, S. 279.
22) Berger und Schwab: Knochen- und Gelenktransplantationen.
Dtsch. Med. Wochenschr. 1912, Nr. 43, S. 2029.
23) Berndt: Über den Verschluß von Schädeldefekten durch Periost-Knochenlappen von der Tibia.
Dtsch. Z.f.Chir. 1898, Bd. 48, S. 620.
24) Bier: Beobachtungen über Regeneration beim Menschen.
Dtsch. Med. Wochenschr. 1917—1919.
25) — Einiges über osteoplastische Amputationsstümpfe.
Arch. f. klin. Chir. 1919, Bd. 112 II, S. 992.
26) — 47. Tagung der Dtsch. Gesellschaft für Chir.
Arch. f. klin. Chir. 1923, Bd. 126, S. 106.
27) — Über Knochenregeneration, über Pseudarthrosen und über Knochentransplantate.
Arch. f. klin. Chir. 1923, Bd. 127, S. 1..
28) Bogomolec: Warum heilen Homotransplantate nicht an?
Med. Z. vsenkrain. Akad. Nank. 5, S. 137, 1935 (ukrainisch).
Ref. Z. org. Chir. 1936, Bd. 80, S. 96.
29) Bonome: Zur Histogenese der Knochenregeneration.
Virchows Arch. 1885, Bd. 100, S. 295.
30) Borelius: Beiträge zur Osteoplastik.
Bruns Beitr. z. klin. Chir. 1914, Bd. 88, S. 214.
31) Borst: Das pathologische Wachstum.
Aschoff's Lehrbuch der path. Anatomie 1. Bd. 7. Aufl., Fischer, Jena, 1928.
32) Brandes: Zur Heilung größter Tibiadefekte.
Dtsch. Z. Chir. 1920, Bd. 155, S. 312.
33) Brenizer: The use of intramedullary and extracortical beef bone splints in the repair of fractures of long bones.
Surg., Gyn., and Obst. 1920, Bd. 30, S. 209.
34) Burckhardt: Knochenregeneration.
Brun's Beitr. z. klin. Chir. 1926, Bd. 137, S. 65.
35) Calvé: De l'emploi du tissu spongieux de jeune veau comme mortier osseux.
Rev. d'orthop. etc. 1934, 21, S. 660.
Ref. Z. org. Chir. 1935, S. 692.
36) Ciocca: Contributo allo studio istologico del trapianti ossei autoplastici per infibulamento nell'uomo.
Chir. org. Movim. 1934, 20, S. 129.
Ref. Z. org. Chir. 1935, Bd. 70, S. 94.
37) Contargyris: Endresultat einer Knochentransplantation bei Pseudarthrose der Ulna.
Zentralbl. f. Chir. 1932, Nr. 25, S. 1512.
38) David: Über die histologischen Befunde nach Replantation trepanierter Knochenstücke des Schädels.
Arch. f. klin. Chir. 1896, Bd. 53, S. 740.
39) — Antikritische Bemerkungen zu der Abhandlung des Herrn Prof. Dr. A. Barth: „Nochmals zur Frage der Vitalität replantierter Knochenstücke."
Arch. f. klin. Chir. 1897, Bd. 54, S. 928.
40) — Zur Frage des Verhaltens austrepanierter und wieder eingeheilter Schädelstücke.
Dtsch. Med. Wochenschr. 1897, Nr. 47, S. 751.
41) — Über die histologischen Vorgänge nach der Implantation von Elfenbein und totem Knochen in Schädeldefekten.
Arch. f. klin. Chir. 1898, Bd. 57, S. 533.

42) Davison and Smith: Autoplastik repair of recent fractures.
Surg., Gyn., and Obst. 1915, Bd. 21, S. 366.
43) Delagenière et Gretin: Deux cas d'apparition de tissu osseux dans des cicatrices operatoires sus-omblicales.
Du rôle du tissu tendino-aponevrotique, du perioste et des osteoblastes dans la fixation du calcium.
Bull. soc. nat. chir. Paris 1934, 60, S. 1328.
Ref. Z. org. Chir. 1935, Bd. 71, S. 529.
44) Delagenière: J. de chir. 1921 (zit. nach Mock).
45) Dieterich: Die Histogenese des Kallus.
Arch. f. klin. Chir. 1926, Bd. 141, S. 27.
46) Dietrich: Pathologische Anatomie, Bd. 1 Allgem. Pathologie, 4. Auflage, Leipzig, Hirzel 1937.
47) Dubrenil, Charbonnel et Masse: Les processus de l'osteogénèse.
Arch. francobelges chir. 1936, 35, S. 171.
Ref. Z. org. Chir. 1936, Bd. 78, S. 571.
48) Enderlen u. M. B. Schmidt: Über Transplantation von Leichenknochen.
Verhandl. d. Dtsch. pat. Gesellschaft 17. Tag. 1914, S. 314.
49) Frangenheim: Experimentelle und klinische Erfahrungen über die Arthrodese durch Knochenbolzung.
Arch. f. klin. Chir. 1909, Bd. 90, S. 437.
50) — Dauererfolge der Osteoplastik im Tierversuch.
Arch. f. klin. Chir. 1910, Ud. 93, S. 191.
51) Frankenstein: Über freie Knochentransplantation zur Deckung von Defekten langer Röhrenknochen.
Brun's Beitr. z. klin. Chir. 1909, Bd. 64, S. 121.
52) Gaglio: Inesti liberi omo et eteroplastici di periostio e di osso in animali sensibilizzati.
Ann. ital. chir. 1932, 11, S. 2017.
Ref. Z. org. Chir. 1933, Bd. 61, S. 714.
53) Giuliani: L'influenza della vascolarizzazione nell' osteogenesi connettivale e nella formazione di cartilagine (condrogenesi). (Ricerche sperimentali).
Arch. ital. chir. 1934, 38, S. 645.
Ref. Z. org. Chir. 1935, Bd. 72, S. 389.
54) Gosset: Production heterotopique de tissu osseux apres greffe de muqueuse de voies urinaires.
Bull. soc. nat. chir. Paris, 1934, 60, S. 1294.
Ref. Z. org. Chir. 1935, Bd. 71, S. 69.
55) Gruber: Über heteroplastische Knochenbildung in der Muskulatur und ihrer Nachbarschaft. (Beiträge zur Muskel- und Narbenverknöcherung.)
Brun's Beitr. z. klin. Chir. 1917, Bd. 106, S. 384.
56) Guerisi: Sull' influenza della legatura dei vasi venosi nella rigeneratione ossea.
Ann. ital. chir. 1934, 13, S. 1388.
Ref. Z. org. Chir. 1935, Bd. 72, S. 175.
57) Haas: Fraktures in transplanted bones.
Surg. Gyn., and Obst. 1923, Bd. 36, S. 749.
58) Heine, Bernhard: Über die Wiedererzeugung neuer Knochenmasse und Bildung neuer Knochen.
Graefes und Walthers Journal d. chir. 1836 Nr. 24, S. 513 und Gaz. med. de Paris 1837, S. 388 (cit. nach Lexer).
59) Henschen: 52. Tagung d. Dtsch. Gesellschaft für Chir.
Arch. f. klin. Chir. 1928, Bd. 152, S. 85.
60) Hoffmann: Die autoplastischen Knochentransplantationen vom Standpunkt der Biologie und Architektonik.
Arch. f. klin. Chir. 1925, Bd. 135, S. 412.

61) Hueck: Morphologische Pathologie, Abschn. morph. Befunde bei örtlichen Heilungsvorgängen.
Leipzig, Thieme, 1937.
62) Jakimowitsch: Versuche über das Anheilen vollkommen getrennter Knochensplitter.
Dtsch. Z. Chir. 1881, Bd. 15, S. 201.
63) Josselin de Jong und Eykmann van der Kemp: Exp. Untersuchungen über Autotransplantationen von Knochengewebe.
Beitr. z. path. Anat. 1928, Bd. 79, S. 268 (cit. nach Lexer).
64) Kappis: Zur Deckung von Schädeldefekten.
Zentralbl. f. Chir. 1915, S. 897.
65) — Die Arthrodese durch paraarticuläre Knochenspaneinpflanzung bei Hüftgelenktuberkulose.
Zentralbl. f. Chir. 1921, S. 990.
66) — Die Arthrodese durch paraarticuläre Knocheneinpflanzung bei Gelenktuberkulose.
Dtsch. Z. Chir. 1922, Bd. 169, S. 670.
67) — Die paraarticuläre Spanarthrodese des Hüftgelenkes als Experiment zur freien Knochentransplantation.
Brun's Beitr. z. klin. Chir. 1924, Bd. 132, S. 39.
68) Kartaschew: Beiträge zur Frage der freien autoplastischen Knochentransplantation.
Arch. f. klin. Chir. 1930, Bd. 156, S. 758.
69) Katzenstein: Über Periost- und Knochenüberpflanzungen nebst einem Vorschlag zur Heilung des Plattknickfußes.
Berliner Med. Wochenschr. 1914, Nr. 14, S. 635 u. Nr. 15, S. 699.
70) Koch: Experimentelle Studien über Knochenregeneration und Knochenkallusbildung.
Brun's Beitr. z. klin. Chir. 1924, Bd. 132, S. 369.
71) — Über Knochenregeneration.
Arch. f. klin. Chir. 1925, Bd. 135, S. 48.
72) — Röhrenknochendefektersatz durch frei autoplastische Knochentransplantation.
Brun's Beitr. z. klin. Chir. 1927, Bd. 139, S. 634.
73) König, Fritz: Abbau am gebrochenen Knochen.
Arch. f. klin. Chir. 1927, Bd. 146, S. 624.
74) — Über das Matti'sche Verfahren der Spongiosaeinpflanzung bei Knochenbrüchen und Pseudarthrosen.
Münch. Med. Wochenschr. 1935, Nr. 22, S. 860.
75) v. Korff: Die Degeneration des Knochenbruches, insbesondere die Differenzierung des lockeren Bindegewebes der Bruchstelle in Knorpel- und Knochengrundsubstanz.
Virchow's Arch. 1930, Bd. 276, S. 111.
76) Kornew: Transplantation und Knochenwachstum. Experimentelle Untersuchung.
Arch. f. klin. Chir. 1929, Bd. 154, S. 499.
77) Krompecher: Die Knochenbildung.
Fischer, Jena, 1937.
78) Läwen: Zur Histologie des frei transplantierten periostgedeckten Knochens beim Menschen.
Arch. f. klin. Chir. 1909, Bd. 90, S. 469.
79) Leriche et Policard: Le perioste et son rôle dans la formation de l'os.
Presse medicale. 1918, Nr. 16.
80) — La greffe osseuse.
Presse medicale. 1920, S. 473.
81) — Les problemes de la physiologie normal et pathologique de l'os.
Paris, Masson et Cie., 1926.
82) — Some fundamental principles in the pathology of bone.
Surg., Gyn., and Obst., 1926, Bd. 43, S. 308.

83) Leriche: De l'ablation temporale du volet osseux dans les trepanations osteoplastiques et de sa remise en place à la fin de l'operation.
Lyon chir. 1933, 30, S. 571.
Ref. Z. org. Chir. 1934, Bd. 65, S. 78.
84) Leriche et Policard: Position actuelle du probleme de l'osteogénèse (A propos de critiques récentes).
Presse medicale 1934 I., S. 169.
Ref. Z. org. Chir. 1934, Bd. 68.
85) Leriche: Recherches experimentales sur l'ostéogénèse.
Presse medicale 1934 II, S. 1903.
Ref. Z. org. Chir. 1935, Bd. 70, S. 67.
86) — Recherches experimentales sur l'ostéogénèse.
Bull. soc. nat. Chir. Paris 1934, 60, S. 1184.
Ref. Z. org. Chir. 1935, Bd. 70, S. 725.
87) Leriche et Lucihesco: De l'ostéogénèse heterotopique obtenue a l'aide de greffes dans les muscles d'un lambeau de muqueuse vésicale ou de greffes d'apponévrose de la vessie.
Presse medicale 1935 I, S. 137.
Ref. Z. org. Chir. 1935, Bd. 72, S. 23.
88) Levander: Über Ursache der Knochenneubildung.
Zentralbl. f. Chir. 1936, Nr. 34, S. 2010.
89) Leveuf et Godard: L'enchevillement osseux dans les fraktures des l'avant-bras chez l'enfant.
J. de chir. 1936, 48, S. 791. Ref. f. org. Chir. 1937, Bd. 82 S. 391.
90) Lexer: Das Stadium der bindegewebigen Induration bei Myositis progressiva ossificans.
Arch. f. klin. Chir. 1895, Bd. 50, S. 1.
91) — Die Verwendung der freien Knochenplastik.
Chir.-Kongreß-Verhandlung 1908 II., S. 188.
92) — Über freie Transplantationen.
Chir.-Kongreß-Verhandlung 1911 II., S. 386.
93) — Blutige Vereinigung von Knochenbrüchen.
Dtsch. Z. Chir. 1915, Bd. 133, S. 170.
94) — Wiederherstellungschirurgie.
Leipzig, Barth, 1920.
95) — Über die Entstehung von Pseudarthrosen nach Frakturen und nach Knochentransplantation.
Arch. f. klin.Chir. 1922, Bd. 119, S. 520.
96) — Die freien Transplantationen.
Neue Dtsch. Chir. Stuttgart, Enke, Bd. 26, I, 1919, II 1924.
97) — 20 Jahre Transplantationsforschung in der Chirurgie.
Arch. f. klin. Chir. 1925, Bd. 138, S. 251.
98) — Knochenbildung im Bindegewebe osteoplastischer Herkunft.
Dtsch. Z. Chir. 1929, Bd. 217, S. 1.
99) — Lehrbuch der allgemeinen Chirurgie.
20. Auflage I. Bd., Stuttgart, Enke, 1934.
100) — Einige Erkrankungen von Knochentransplantationen.
Zentralbl. f. Chir. 1935, S. 1987.
101) Lucinesco e Cavilli: Dell'osteogenesi eterotopica in presenza di epitelio urinario.
Arch. ital. chir. 1936, 42, S. 581.
Ref. Z. org. Chir. 1936, Bd. 78, S. 715.
102) Mc Gaw and Harbin: The rôle of bone marrow and endosteum in bone regeneration. An experimental study of bone marrow and endosteal transplants.
J. Bone Surg. 1934, Bd. 16, S. 816.
Ref. Z. org. Chir. 1935, Bd. 71, S. 90.
103) Marchand: Zur Kenntnis der Knochentransplantation.
Verhandlung. d. path. Gesellschaft 1899. S. 368.

104) — Prozeß der Wundheilung.
Dtsch. Chirurgie, Stuttgart, Enke, 1901.
105) Martin: Über Regeneration der Röhrenknochen.
Arch. f. klin. Chir. 1920, Bd. 113, S. 1.
106) — Über experimentelle Pseudarthrosenbildung und die Bedeutung von Periost und Mark.
Arch. f. klin. Chir. 1920, Bd. 114, S. 664.
107) — Zur Knochenregeneration aus dem Periost. Zur Entwicklung des ligamentum interosseum am Unterarm und Unterschenkel.
Arch. f. klin. Chir. 1922, Bd. 120, S. 744.
108) — 47. Tagung d. Dtsch. Gesellschaft f. Chir.
Arch. f. klin. Chir. 1923, Bd. 126, S. 107.
109) Matolcsy: Praktische Bedeutung und Anwendung der Autotransplantation.
Ref. Z. org. Chir. 1936, Bd. 77, S. 345.
110) Matti: Über freie Transplantation von Knochenspongiosa.
Arch. f. klin. Chir. 1932, Bd. 168, S. 236.
111) — Über die Behandlung von Pseudarthrosen mit Spongiosatransplantation.
Arch. f. Orth. u. Unfallchir. 1932, Bd. 31, S. 218.
112) — Technik und Resultate meiner Pseudarthrosenoperationen.
Zentralbl. f. Chir. 1936, S. 1442.
113) May: Die Vascularisation ganzer, replantierter Radii beim Hunde und ihre Beziehung zur Knochen- und Markregeneration, zum Wachstum und zum Gelenkknorpel.
Brun's Beitr. z. klin. Chir. 1934, Bd. 160, S. 30.
114) Mayer u. Wehner: Neue Versuche zur Frage der Bedeutung der einzelnen Komponenten des Knochengewebes bei der Regeneration und Transplantation von Knochen.
Arch. f. klin. Chir. 1914, Bd. 103, S. 732.
115) Mayer: Die Vorgänge in dem autoplastischen Knochentransplantat nach Operationen am Menschen.
Ztschr. f. Orth. Chir. 1918, Bd. 38, S. 578.
116) Mazzarelli: Ricerche sperimentali sulla regeneratione ossea.
Riv. Pat. sper. 1934, N. S. 2, S. 1.
Ref. Z. org. Chirg. 1935, Bd. 71, S. 90.
117) Mock: Periosteal transplants in the repair of delayed union, ununited fractures, and loss of bone substance.
Surg., Gyn., and Obst. 1928, Bd. 46, S. 641.
118) v. Möllendorff: Lehrbuch der Histologie. 23. Auflage.
Jena, Fischer, 1933.
119) Novotelnov: Belebung der regenerativen Tätigkeit eines 25 Jahre alten Pseudarthrosen-Transplantates.
Orth. klin. Milit. Med. Akad., Leningrad.
Ref. Z. org. f. Chir. 1936, Bd. 77, S. 316.
120) Ollier: De l'ostéogénèse.
Chir. Verhandl. d. 10. internat. med. Kongr. Berlin 1891.
121) Orell: Knochentransplantation.
Sv. Läk. sällk. Hdl. 1936, 62, S. 107.
Ref. Z. org. Chir. 1937, Bd. 81, S. 659.
122) Partsch: Studien zur Knochenregeneration.
Dtsch. Z. Chir. 1924, Bd. 187, S. 145.
123) Petersen: Die Organe des Skelettsystems.
v. Möllendorffs Handbuch d. mikrosk. Anat. d. Menschen. 2. Bd., II. Teil. Berlin, Springer, 1929.
124) Petrow: Zur Frage nach der Quelle der Regeneration bei Knochenüberpflanzung.
Arch. f. klin. Chir. 1914, Bd. 105, S. 915.
125) — Ein 25 Jahre altes Knochentransplantat.
Arch. f. klin. Chir. 1933, Bd. 175, S. 176.

126) Pokotilo: Über das Schicksal lebender Knochen, die in Weichteile transplantiert worden sind.
Arch. f. klin. Chir. 1910, Bd. 93, S. 143.
127) Potts: The rôle of the haematoma in fracture healing.
Surg., Gyn., and Obst. 1933, Bd. 57, S. 318.
128) Radasch: Senility of bone and its relation to bone repair.
Surg. Gyn., and Obst. 1930, Bd. 51, S. 42.
129) Redwitz: Der derzeitige Stand der Pseudarthrosenfrage.
Arch. f. klin. Chir. 1935, Bd. 182, S. 649.
130) Rehn u. Wakabayashi: Die homoplastische Transplantation des Intermediärknorpels im Tierexperiment.
Arch. f. klin. Chir. 1912, Bd. 97, S. 1.
131) — Zur Regeneration des Knochenmarks bei der homoplastischen Gelenktransplantation.
Arch. f. klin. Chir. 1912, Bd. 97, S. 35.
132) — Zur Regeneration der Mark- und Fettzellen bei Knochenmarkverpflanzung im Tierversuch.
Brun's Beitr. z. klin. Chir. 1919, Bd. 117, S. 608.
133) — Wiederherstellungschirurgie einschließlich der Verwertung freier Transplantationen, Überblick und heutiger Stand.
Arch. f. klin. Chir. 1936, Bd. 186, S. 244.
134) Rohde: Über den Ablauf der Regenerationsvorgänge am Röhrenknochen bei erhaltener und geschädigter Gefäßversorgung, zugleich ein Beitrag über Herkunft und Entstehungsbedingungen des Bindegewebes nach Knochenverletzungen.
Arch. f. klin. Chir. 1922, Bd. 123, S. 530.
135) — Beiträge zur Frage der Metaplasie des Bindegewebes in Knochen.
Arch. f. klin. Chir. 1924, Bd. 128, S. 302, und Bd. 129, S. 435.
136) — Über Knochenregeneration und metaplastische Knochenbildung.
Münch. Med. Wochenschr. 1924, Nr. 9, S. 262.
137) — Experimentelle Beiträge zur bindegewebigen Degeneration spezifisch knochenbildender Gewebe und zur metaplastischen Knochenbildung.
Dtsch. Med. Wochenschr. 1924, Nr. 51, S. 1799.
138) — Über Versuche zur Überwindung der Anheilungsschwierigkeiten homoplastischer Transplantate.
Brun's Beitr. z. klin. Chir. 1925, Bd. 134, S. 111.
139) — Does bone form from osteoblasts or from a metaplasia of the surrounding connective tissue.
Surg., Gyn., and Obst. 1925, Bd. 41, S. 740.
140) Saltykow: Über Regeneration lebender Knochen.
Beitr. z. path. Anat. 1909, Bd. 45, S. 440.
141) — Histologie der Knochentransplatation.
Verhandl. path. Gesellschaft 1909, Bd. 13, S. 100.
142) Schmidt, M. B.: Der Bewegungsapparat.
Aschoff's Lehrbuch der path. Anat. 8. Auflage, 2. Bd.
Jena, Fischer, 1936.
143) Schulze: Histologische und experimentelle Untersuchungen zur Frage der metaplastischen Knochenbildung.
Dtsch. Ztschr. f. Chir. 1929, Bd. 217, S. 33.
144) Seemen: Über die Entstehungsbedingungen metaplastischer Knochenbildungen.
Dtsch. Z. f. Chir. 1929, Bd. 217, S. 60.
145) Seifert, Ernst: Periost und Endost bei der Knochenneubildung.
Arch. f. Orth. u. Unfallchir. 1920, Bd. 17, S. 329.
146) Speed: Bone grafts in ununited fraktures.
South, med. J. 1930, Bd. 23, S. 179.
Ref. Z. org. Chir 1930, Bd. 50, S. 182.

147) Streissler: Der gegenwärtige Stand unserer klinischen Erfahrungen über die Transplantation lebenden menschlichen Knochens.
Brun's Beitr. z. klin. Chir. 1911, Bd. 71, S. 1.
148) Turner: Sparsames Vorgehen bei der Entnahme von Knochen beim Menschen.
Verhandl. d. 19. Kongr. russ. Chir. Leningrad 25.—29. 5. 1927.
Ref. Z. org. 1930, Bd. 48, S. 294.
149) Wehner: Versuche über Frakturheilung am frei transplantierten Diaphysenknochen.
Arch. f. klin. Chir. 1920, Bd. 113, S. 992.
150) — Experimentelle Studien über die Knochenkallusentwicklung unter dem Einflusse des funktionellen Reizes ohne und mit besonderer Schädigung von Periost und Knochenmark.
Brun's Beitr. z. klin. Chir. 1921, Bd. 123, S. 541.
151) Weidenreich: Über Knochenaufbau und Bindegewebsverknöcherung.
Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 14, S. 663.
152) Willich: Die Bedeutung des Knochenmarks für die Regeneration bei der freien autoplastischen Knochentransplantation.
Brun's Beitr. z. klin. Chir. 1926, Bd. 136, S. 102.
153) Wolff: Die Osteoplastik in ihren Beziehungen zur Chirurgie und Physiologie.
Arch. f. klin. Chir. 1863, Bd. 4, S. 183.
154) Zelenevskij und Kuljabko: Die Rolle von Trabekeltrümmern beim Regenerationsprozeß des Knochengewebes.
Orthop. i. Travmat. 1934, 8, Nr. 3, S. 49 (russisch).
Ref. Z. org. Chir. 1935, Bd. 72, S. 250.

Lebenslauf.

Ich, Athanasios Kalambokas, wurde am 17. November 1908 zu Dokimion bei Agrinion in Griechenland als Sohn des Gutsbesitzers Georg Kalambokas und seiner Ehefrau Alexandra geborene Akarepi geboren. Nach Besuch der Volksschule in Dokimion und des Gymnasiums in Agrinion legte ich im Juni 1925 die Reifeprüfung ab. Im September 1925 immatrikulierte ich mich an der Universität Athen für das Studium der Medizin und bestand im Frühjahr 1931 das medizinische Staatsexamen. Vom Dezember 1930 bis zum Staatsexamen arbeitete ich als Unterarzt in der I. Chirurgischen Universitätsklinik (Vorstand Prof. Dr. Gerulanos). Nach dem Staatsexamen im Jahre 1931 war ich als Volontärassistent in derselben Klinik bis März 1933 tätig. Vom März 1933 bis Juni 1935 war ich als Assistenzarzt der Chirurgischen Privatklinik von Professor Gerulanos beschäftigt. Im Juni 1935 wurde ich 1. Assistent der Chirurgischen-urologischen Abteilung des Krankenhauses „Evangelismos" (Vorstand Priv.-Doz. Dr. Kairis). In dieser Abteilung war ich bis Anfang Mai 1936 tätig. Danach arbeitete ich bis Oktober 1936 als Assistent der I. Chirurgischen Universitätsklinik (Vorstand Prof. Dr. Gerulanos). Seit 1. November 1936 bin ich als Stipendiat des Mitteleuropäischen Wirtschaftstages und Deutschen Akademischen Austauschdienstes zu meiner weiteren fachärztlichen Ausbildung in Deutschland und in der Chirurgischen Universitätsklinik zu Würzburg als Volontärassistent tätig.

Ich versichere hiermit ehrenwörtlich, daß ich vorliegende Dissertation selbständig und ohne fremde Hilfe angefertigt und außer der darin angeführten Literatur keine weiteren Hilfsmittel verwendet habe.

Würzburg, im Februar 1938.

Ath. Kalambokas.